Über einige Derivate

von

China-Alkaloiden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

hohen philosophischen Fakultät

II. Sektion

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

eingereicht von

Max Höppner

aus Oschatz.

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

1898.

Über einige Derivate

von

China-Alkaloiden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

hohen philosophischen Fakultät

II. Sektion

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

eingereicht von

Max Höppner

aus Oschatz.

ACAD. LUDD. BAT BIBL.

München

Druck von Val. Höfling, Kapellenstrasse Nr. 3

1898.

Inhalt.

Seite

I. Theoretischer Teil 9

II. Experimenteller Teil.

Desoxycinchonidinjodmethylat 38

Methyldesoxycinchonidin 40

Spaltung durch Phosphorsäure unter Druck 42

Oxydation mit Permanganat 43

Methyldesoxycinchonidinmonojodmethylat 45

Desoxycinchoninjodmethylat 46

Methyldesoxycinchonin und seine Identität mit Methyldesoxycinchonidin 47

Entmethylierung von Desoxyconchinin und Desoxychinin . . . 48

Hydrojoddesoxycinchoninbijodhydrat 49

Hydrojodcinchoninchlorid 50

Formaldehyd aus Hydrojodcinchoninchlorid 51

Hydrojodcinchonidinchlorid 52

Ein Isomeres des Cinchonins aus Hydrojodcinchonin 53

Sulfocinchen 56

Spaltung durch Phosphorsäure 59

Aufspaltung zu einer Sulfosäure { durch Schwefelsäure . . . 59 / durch Alkohol 60

Cinchensulfosäure 61

Versuche zur Addition schwefliger Säure an Chinabasen . . . 62

Meinen Eltern.

Nachstehende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München auf Veranlassung des Herrn Prof. Koenigs unternommen.

Ich spreche an dieser Stelle meinen verehrten Lehrern Herrn Geheimrat Prof. Dr. A. von Baeyer und zumal Herrn Prof. Dr. W. Koenigs für seine liebenswürdige Unterstützung bei Ausführung der Arbeit nochmals meinen herzlichen Dank aus.

Theoretischer Teil.

Mit dem Namen Chinarinden[1]) bezeichnet man die Rinden der Bäume des Genus Cinchona, sowie von etlichen Arten des Genus Remijia. Die Chinarinden sind seit alten Zeiten bei den peruanischen Indianern als Heilmittel gegen das Wechselfieber in Gebrauch und wurden von den Spaniern, die Peru im 16. Jahrhundert eroberten, um die Mitte des 17. Jahrhunderts nach Europa eingeführt. Seitdem in unserer Zeit die Produktion künstlicher Fiebermittel (Antipyrin etc.) einen so grossen Umfang angenommen hat, kommt der antifebrilen Heilkraft der Chinarinden zwar nicht mehr die hohe Bedeutung zu wie ehedem, in ihrer spezifischen Wirkung gegen Malaria stehen sie jedoch noch immer allein da.

Heutzutage werden bei uns die Chinarinden selbst kaum noch als Fiebermittel benutzt. Sie dienen meist andern Heilzwecken, bei denen zum Teil ihr Gehalt an Gerbsäure eine Rolle spielt.

Man stellt jetzt aus den Rinden deren antipyretisch wirksamsten Stoff, das Chinin, fabrikmässig dar und wendet diesen an. Doch verfährt man noch nicht lange so.

Die Chinarinden waren schon geraume Zeit im Handel, bevor man nur das Geringste über die Ursache, das Prinzip ihrer antifebrilen Heilkraft wusste.

---

1) Zur Herkunft der Worte „Chinarinden“ und „Cinchona“: Den Spaniern, die 1513 zum erstenmale in Peru einfielen, war die wohlthätige Kraft der Rinden zunächst lange verheimlicht und kaum erst bekannt geworden, als im Jahre 1638 die Vicekönigin von Peru, Gräfin Chinchon, zu Lima erkrankte. Hauptsächlich durch die Heilung dieser Dame erwarben sich die Rinden ihren Ruf bei den eingewanderten Europäern. Da nun unter diesen anfangs der Irrtum herrschte, die Rinden stammten vom Perubalsambaume her, der in seiner Heimat quino-quino,

Die Chemiker stellten sich zunächst keine andere Aufgabe, als Reaktionen aufzufinden, mit deren Hilfe man die echten Rinden von den manchmal auftauchenden falschen und die guten von den minderwertigen unterscheiden, also ihren Wirkungsgrad bestimmen könne.

So gebrauchte z. B. im Jahre 1814 Séguin Tanninlösung als Reagens und sah die Fällung, die er damit erhielt, als das antipyretische Prinzip der Chinarinden an.

Der Engländer Duncan dagegen hielt jenen Niederschlag für die Tanninverbindung des gesuchten Prinzips, welches er Cinchonin benannte, aber nicht isolierte.

Der Portugiese Gomes stellte zuerst das freie Cinchonin dar. Er dampfte den alkoholischen Auszug der sog. grauen Rinde zur Trockne, nahm mit Wasser auf, dunstete wieder völlig ein, behandelte den Rückstand erschöpfend mit Kalilauge und löste ihn dann in Alkohol, aus dem durch Wasserzusatz das Cinchonin in kleinen Krystallen erhalten wurde.

Pelletier und Caventou gewannen 1820 durch eine Abänderung des Verfahrens von Gomes Cinchonin[1]) in ganz reinem Zustande. Sie stellten auch die Alkaloidnatur der neuen Verbindung fest, auf die Houton-Labillardière sie aufmerksam gemacht hatte. Als sie dann in der sog. gelben Rinde auf dem gleichen Wege das Cinchonin nachweisen wollten, konnten sie nur eine gelbliche, durchscheinende Masse bekommen, die anfangs allen Bemühungen zum Trotz nicht krystallisieren wollte. Sie war zudem viel mehr löslich in Äther und gab leichter krystallisierende Salze als Cinchonin. Die beiden Forscher nannten die neue Base Chinin[1]) und fanden dieselbe weiterhin, vereint mit Cinchonin, auch in der sog. roten Rinde.

Untersuchungen französischer Physiologen ergaben die wichtige Thatsache, dass die fiebervertreibende Wirkung der Chinarinden in der Hauptsache abhängt von ihrem Gehalte an Chinin.

In der Folgezeit wurden noch eine Reihe meist chemisch einander nahestehender Alkaloide aus den Chinarinden isoliert. Darunter 1833

---

quina-quina oder kina-kina hiess, so sind dann die Rinden bei uns zu dem Namen Chinarinden gekommen (französisch: les quinquinas, m.).

Auf Grund der botanischen Studien Condamine's reihte Linné 1742 die Chinabäume in eine besondere Gattung ein, die er in Erinnerung an die Gräfin Chinchon nicht ganz korrekt als Genus Cinchona bezeichnete.

1) Ann. de chim. et phys. (2) 15, 291, 337.

das Chinidin oder Conchinin von Ossian Henry und A. Delondre[1]) und 1847 das Cinchonidin von Winckler[2]).

Diese vier bisher erwähnten Chinaalkaloide sind die meistverbreiteten und werden gewöhnlich als die vier wichtigeren Chinaalkaloide bezeichnet.

Es sind krystallisierte, geruch- und farblose, bitterschmeckende Substanzen, die säurelöslich, aber nahezu unlöslich sind in Wasser und Alkalien. Ihre alkoholischen Lösungen reagieren auf Lackmus alkalisch und sind optisch aktiv.

Für Chinin und Conchinin ist die gleiche empirische Zusammensetzung gefunden worden: $C_{20}H_{24}N_2O_2$. Desgleichen haben Cinchonin und Cinchonidin eine gemeinsame Bruttoformel: $C_{19}H_{22}N_2O$.

Es liegen also zwei Paare von Isomeren vor, deren erstes vom zweiten sich unterscheidet um ein Mehr an 1C, 2H und 1O.

Die chemische Konstitution der vier Alkaloide ist zur Zeit noch nicht mit völliger Sicherheit festgestellt; ihre nahen Beziehungen zu einander sind jedoch schon aufgeklärt, so dass, wenn erst einmal die Konstitution eines von ihnen endgiltig ermittelt sein wird, damit zugleich die jedes andern bestimmt ist.

Zur allgemeinen Diskussion der Konstitution der Chinaalkaloide wäre also jedes der „vier wichtigeren" gleich gut geeignet. Es sei das Cinchonin ausgewählt, das auch vorwiegend zu den Experimentaluntersuchungen gedient hat. Dabei soll nicht eine geschichtliche Entwicklung der chemischen Ansichten über die Chinabasen gegeben, sondern es soll gezeigt werden, wie die bisher gewonnenen Forschungsresultate zu den vorläufig anerkannten Konstitutionsformeln führen.

Für das Cinchonin galt lange die Formel $C_{20}H_{24}N_2O$, bis im Jahre 1879 Skraup[3]) auf grund sorgfältiger Analysen des Alkaloids und seiner Salze ihm die nun allgemein angenommene Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O$ zusprach.

Wie schon erwähnt, kannten bereits Pelletier und Caventou die basische Natur des Cinchonins. Es kann zwei Reihen von Salzen bilden, indem ein oder zwei einbasische Säuremoleküle sich mit einem Alkaloidmolekül, resp. ein oder zwei zweibasische Säuremoleküle sich mit zwei Alkaloidmolekülen vereinigen können.

---

1) Journal de pharmacie 19, 623; 20, 157.
2) Repertor. der Pharmacie 85, 392; 98, 384; 99, 1.
3) Ann. 197, 353.

Ferner geht das Cinchonin Verbindungen zu Doppelsalzen ein von der Form: $(Ci)PtCl_6H_2$ und $(Ci)_2PtCl_6H_2$; $(Ci).2AuCl_4H$; $(Ci).2HCl.HgCl_2$; $(Ci)2HCl.ZnCl_2$ etc.

Das Cinchonin ist mithin eine zweisäurige Base.

Nitrosamine liefert es nicht. Seine Halogenalkyladditionsprodukte, auf die weiter unten zurückzukommen ist, sind nicht, wie es bei den primären und sekundären Aminen der Fall ist, Halogenwasserstoffadditionsprodukte neuer, alkylierter Basen, sondern sind quaternäre Ammoniumsalze.

Demnach ist das Cinchonin als eine bitertiäre Base zu betrachten:

$$C_{19}H_{22}O.$$
$$\diagup\!\!\diagup \quad \diagdown\!\!\diagdown$$
$$N \quad N$$

Hesse[1]) hat durch vorsichtige Behandlung mit Essigsäureanhydrid bei 60 – 80° Acetylcinchonin erhalten, aus dem er durch Verseifen Cinchonin wiedergewann — ein Zeichen, dass keine Umlagerung vorgegangen. Schützenberger[2]) hat Benzoylcinchonin dargestellt.

Der Sauerstoff im Cinchonin ist folglich in Form eines Hydroxyls gebunden:

$$HO—C_{19}H_{21}.$$
$$\diagup\!\!\diagup \quad \diagdown\!\!\diagdown$$
$$N \quad N$$

Koenigs[3]) konnte durch Kochen einer chloroformischen Lösung von Cinchonin über trockenem Phosphorpentachlorid das Hydroxyl durch Chlor ersetzen. Es entstand so das Cinchoninchlorid, in dem er beim Stehenlassen der verdünnt schwefelsauren Lösung mit Eisenfeile das Chloratom durch Wasserstoff substituierte, wodurch er zum Desoxycinchonin[4]) $C_{19}H_{22}N_2$ gelangte.

$$Cl—C_{19}H_{21} \quad \longrightarrow \quad H—C_{19}H_{21}.$$
$$\diagup\!\!\diagup \quad \diagdown\!\!\diagdown \qquad\qquad \diagup\!\!\diagup \quad \diagdown\!\!\diagdown$$
$$N \quad N \qquad\qquad N \quad N$$

---

1) Ann. 205, 321.

2) Ann. 108, 351.

3) Koenigs, Berichte 13, 286; 18, 2379; 14, 1854. Comstock und Koenigs, Ber. 17, 1985; 25, 1545.

4) Koenigs, Berichte 28, 3145.

Oxydiert man eine schwefelsaure Lösung von Cinchonin in der Kälte mit Permanganat, so erhält man neben Ameisensäure eine Carbonsäure, das Cinchotenin, welches von Caventou und Willm[1]) entdeckt und von Skraup[2]) näher untersucht worden ist.

Der Vorgang wird durch die Gleichung ausgedrückt:

$$C_{19}H_{22}N_2O + 4O = C_{18}H_{20}N_2O_3 + HCO_2H$$
$$= HO-\underset{\underset{N}{\|}}{C_{17}}\cdot\underset{\underset{N}{\|}}{\overset{COOH}{H_{18}}} + HCO_2H.$$

Die Cinchoninformel lässt sich hiernach weiter auflösen in

$$HO-\underset{\underset{N}{\|}}{C_{17}}\cdot\underset{\underset{N}{\|}}{\overset{CH=CH_2}{H_{18}}}.$$

Dann kann die Cinchoteninbildung so dargestellt werden:

$$HO-\underset{\underset{N}{\|}}{C}\cdot\underset{\underset{N}{\|}}{\overset{O_2}{H_{18}}}\overset{O_2}{CH}-\vdots-CH_2.$$

Es wäre also die Annahme einer aliphatischen Doppelbindung zu machen, für die gewisse Additionsreaktionen der Chinaalkaloide entschieden sprechen, welche thatsächlich das Cinchotenin nicht zeigt.

Erwärmt man z. B. Cinchonin mit konstant siedender Jodwasserstoffsäure[3]) oder lässt es in der rauchenden Säure stehen, so bildet sich eine gelbe krystallinische Verbindung von der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O.3HJ$. Durch Verreiben mit wässerigem Ammoniak kann man 2 Moleküle HJ, welche salzartig gebunden waren, wieder entfernen und gewinnt so eine weisse, bitertiäre Base $C_{19}H_{23}JN_2O$. Salzsäure und Bromwasserstoff liefern entsprechende Verbindungen.

Schon 1842 hat sich Gerhardt[4]) und neuerdings haben sich Butlerow[5]) und Wischnegradsky[6]) u. A. mit den Produkten

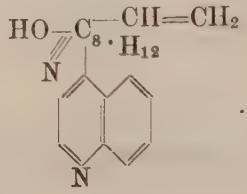
---

1) Bull. de la Soc. chim. de Paris 12, 214.
2) Ann. 197, 376; Ber. 28, 12; Monatsh. 16, 159.
3) Lippmann u. Fleissner, Wiener Monatsh. 12, 662.
4) Ann. 42, 310; 44, 279.
5) Ber. 11, 1253.
6) Ber. 12, 1480; 13, 2310.

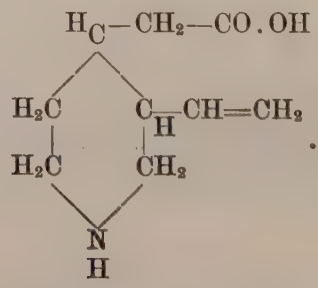
der Alkalischmelze des Cinchonins beschäftigt. Als Hauptprodukt wurden Chinolin und β-Äthylpyridin, in geringerer Menge Lepidin, andere Pyridinbasen und niedere Fettsäuren erhalten.

Ferner entsteht bei der weitergehenden Oxydation des Cinchonins, z. B. vermittels Chromsäure, die als Cinchoninsäure [1]) bezeichnete γ-Chinolincarbonsäure in einer Ausbeute von etwa dem halben Gewichte des angewandten Alkaloids.

Die eine Hälfte, wie man sich ausgedrückt hat, des Cinchonins wird also von einem Chinolinringe gebildet; und die Konstitution des Cinchonins kann man nunmehr folgendermassen veranschaulichen:



Einen besseren Beleg für diese Formel gibt Folgendes: Koenigs hat aus Cinchoninchlorid durch längeres Kochen mit alkoholischem Kali Salzsäure abgespalten und so eine bitertiäre Base mit einer weiteren Doppelbindung erhalten, das Cinchen: $C_{19}H_{20}N_2$.[2]) Wird dieses in phosphorsaurer Lösung unter Druck auf 160° erhitzt gehalten, so spaltet es sich unter Hydrolyse in Lepidin [3]) und eine Merochinen [3]) benannte Piperidincarbonsäure, der wahrscheinlich nachstehende Konstitution zukommt:



1) Weidel, Ann. 173, 76.
2) Koenigs, Ber. 14, 1854; Comstock u. Koenigs, Ber. 17, 1985.
3) Koenigs, Ber. 27, 904; 27, 1501.

Der Spaltungsvorgang wird ausgedrückt durch die Gleichung:

$$C_{19}H_{20}N_2 + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_9H_6N.\overset{(\gamma)}{C}H_3} + \underset{\text{Merochinen}}{C_8H_{14}NCOOH.}$$

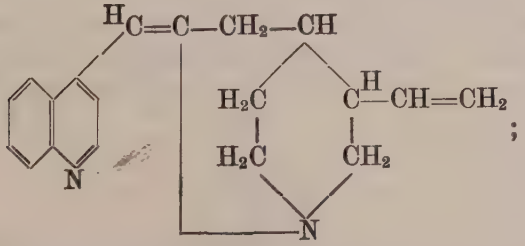
Einander benachbart gewesen sein müssen das Kohlenstoffatom der Methylgruppe des Lepidins und das der Carboxylgruppe des Merochinens. Aber durch Lösen und Absättigen allein einer Doppelbindung kann die hydrolytische Spaltung nicht erklärt werden. Man könnte meinen, im Cinchen müsse eine dreifache Bindung vorhanden gewesen sein:

Chinolinhälfte —C≡C— Merochinenhälfte

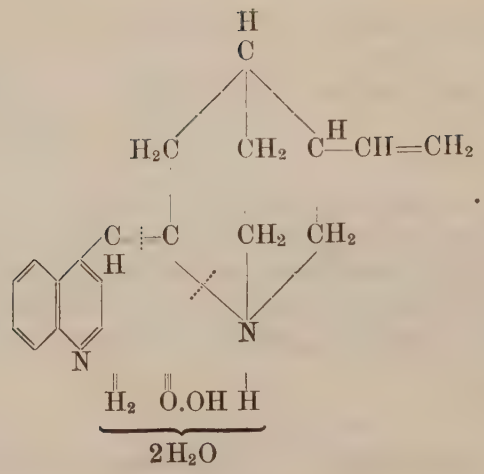
$$\underbrace{H_3 \quad O.OH}_{2H_2O} \quad .$$

Nun ist aber doch das Cinchen eine bitertäre Base, das Merochinen dagegen — ausser zugleich Säure — eine secundäre. In anbetracht dessen lässt sich die Spaltung befriedigend deuten, wenn man annimmt, dass im Cinchen das Kohlenstoffatom des nachmaligen Lepidinmethyls mit dem nachmaligen Carboxylkohlenstoff des Merochinens verknüpft ist durch eine Doppelbindung, dass aber das letztere Atom ausserdem an das Stickstoffatom der sog. zweiten Hälfte geheftet ist.

Es gilt denn auch z. Z. nachstehende Cinchenformel:



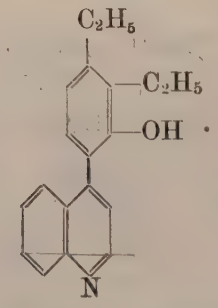
oder anders geschrieben und zugleich mit dem Hydrolysierungsvorgang dargestellt:



Einige Schwierigkeit scheint bei dieser Auffassung des Cinchens der Übergang der Base in ein unzweifelhaftes γ-Phenylchinolinderivat zu bieten, in das sog. Apocinchen[1]): $C_{19}H_{19}NO$, das bei längerem Kochen mit concentrierter Bromwasserstoffsäure unter Aufnahme von 1 Molekül Wasser und Abspaltung von 1 Molekül NH_3 entsteht.

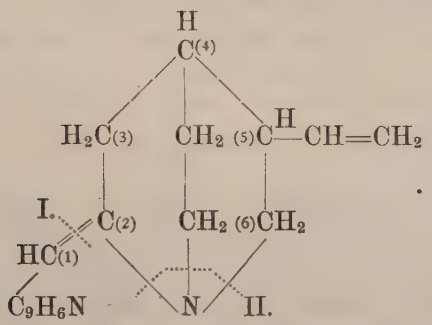
$$C_{19}H_{20}N_2 + H_2O = C_{19}H_{19}NO + NH_3.$$

Koenigs, der die letztere Spaltung eher als die Hydrolyse durch Phosphorsäure beobachtete, hielt deshalb seiner Zeit die Chinaalkaloide für γ-Phenylchinolinderivate. Auf Grund der Synthese des γ-o-Phenolchinolins, welches durch Abbau des Apocinchens gewonnen wurde, durch Besthorn, Jaeglé[1]) und Banzhof hat Koenigs folgende Formel für das Apocinchen aufgestellt:



1) Koenigs, Ber. 14, 1855; Comstock u. Koenigs, Ber. 18, 1226; 20, 2675.
2) Besthorn u. Jaeglé, Ber. 27, 907, 3035.

Seitdem ihm die Spaltung des Cinchens in Lepidin und Merochinen gelungen, nimmt Koenigs[1]) an, dass beim Übergang des Cinchens in Apocinchen sich der Phenylrest des Apocinchens erst aus einer nach der Stickstoffabsprengung entstandenen Kette von sechs Kohlenstoffatomen bilde. Derartige Übergänge von ungesättigten offenen Verbindungen in geschlossene, ringförmige, aromatische sind in den letzten Jahren mehrfach konstatiert worden, z. B. von Tiemann und Krüger bei der Überführung von Pseudo-Jonon in Jonon. Die beiden nach verschiedenen Richtungen erfolgenden hydrolytischen Spaltungen des Cinchens formuliert Koenigs[1]) folgendermassen:



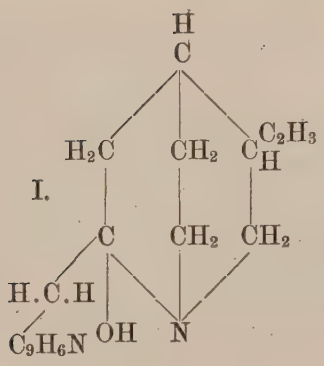
I. Zerfall in Lepidin und Merochinen;
II. Apocinchenbildung.

Das Cinchen war also erhalten worden aus dem Cinchoninchlorid, $C_{19}H_{21}ClN_2$, durch Salzsäureabspaltung; es kann demnach entstanden gedacht werden aus Cinchonin direkt durch Wasserababspaltung. Von dem Cinchen durch Wasseranlagerung zum Cinchonin zurückzugelangen, ist noch nicht geglückt.[2]) Man hätte auf diesem Wege — vorausgesetzt, die Vinylgruppe bliebe intakt oder wäre geschützt, und abgesehen von stereometrischer Isomerie — zwei Strukturisomere zu erwarten.

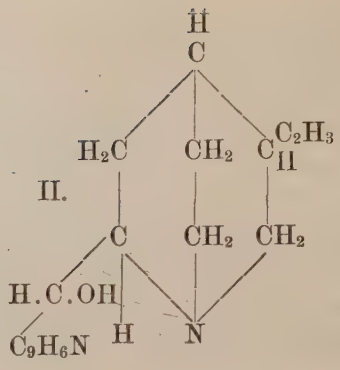
---

1) Privatmitteilung des Herrn Prof. Koenigs.

2) Nach einer Privatmitteilung des Herrn Prof. Koenigs hat derselbe erfolglose Versuche angestellt, sowohl Wasser an das Cinchen anzulagern, als auch das Chloratom im Cinchoninchlorid rückwärts durch Hydroxyl zu substituieren.



I.



II.

Gegenwärtig hält man an der ersten Struktur fest und führt zu ihren Gunsten eine Beobachtung von v. Miller und Rohde[1]) ins Feld, die s. Z. sehr merkwürdig erschien. Es war das eine Reaktion des Methylcinchonins, einer künstlichen, von Claus und Müller[2]) dargestellten Verbindung, zu deren Konstitution einiges vorauszuschicken ist.

In alkoholischer Lösung verbindet sich Cinchonin bei gewöhnlicher Temperatur mit nur einem Molekül Jodalkyl und gibt ein farbloses Jodalkylat[2]), während es in der Wärme 2 Moleküle addiert und ein gelbes Produkt liefert. Das eine Stickstoffatom ist also stärker basisch als das andere. Es ist auch in den sog. neutralen Salzen das säurebindende. Auf indirektem Wege ist es Skraup und Konek de Norwall[3]) gelungen, nur das schwächere Stickstoffatom mit Jodäthyl zu besetzen und ein Cinchoninisojodäthylat zu erhalten. Dasselbe zeigt einen viel höheren Schmelzpunkt als sein Isomeres und ist gelb gefärbt. Skraup liess nämlich auf das einfach jodwasserstoffsaure Cinchonin, in dem ja nur das stärker basische Stickstoffatom bereits abgesättigt ist, Jodäthyl einwirken und zersetzte das Additionsprodukt durch Ammoniak. Das entstandene Isojodäthylat lieferte bei der Oxydation Cinchoninsäurejodäthylat. Mithin tritt beim Behandeln mit Jodalkylen auf dem gewöhnlichen Wege das Jodalkyl an den Stickstoff der zweiten Hälfte.

Durch Einwirkung von Kalilauge auf Cinchoninmonojodmethylat haben nun Claus und Müller das krystallisierte Methylcinchonin gewonnen.

---

1) v. Miller und Rohde, Ber. 27, 1187, 1279; 28, 1056.
2) Claus und Müller, Ber. 13, 2290.
3) Skraup und Konek de Norwall, Ber. 26, 1968; Wien. Mon. 15, 37.

$$(C_{19}H_{22}NO) : N\begin{matrix}CH_3\\ \diagup\\ \diagdown\\ J\end{matrix} + KOH = (C_{19}H_{21}NO) : N{-}CH_3 + KJ + H_2O.$$

Hier sei eingeschaltet, dass Freund und Rosenstein[1]) durch Erwärmen mit Kalilauge den Stickstoff der zweiten Hälfte des Cinchonins nach seiner erschöpfenden Methylierung in Form von Trimethylamin eliminiert und einen schlecht charakterisierten, wahrscheinlich mit Apocinchen isomeren Körper erhalten haben. Dies lässt auf die Existenz eines Piperidin- oder Pyrrolidinrings im Cinchonin schliessen. —

v. Miller und Rohde konstatierten nun, dass das Methylcinchonin sich mit Phenylhydrazin zu einem Hydrazon vereinigt, was Cinchonin nicht thut. Es musste sich daher im Methylcinchonin — an Stelle des Hydroxyls in seinem Ausgangsalkaloid — eine Keto- oder Aldehydgruppe befinden.

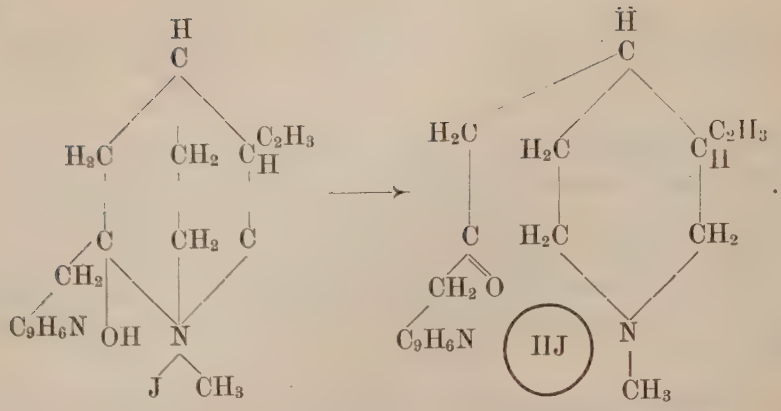
Es gelang den beiden Chemikern dann durch längeres Erhitzen einer verdünnt essigsauren Lösung von Cinchonin und Phenylhydrazin doch auch ein Hydrazon herzustellen; durch diese Behandlung musste also eine analoge Veränderung in der Konstitution des Cinchonins eingetreten sein, wie sie beim Übergange des Cinchoninjodmethylats in die Methylbase erfolgt.

Sie kochten darauf Cinchonin für sich in essigsaurer Lösung[2]) und isolierten das entstandene Isomere, welches sie seiner äusserst giftigen Eigenschaften wegen Cinchotoxin tauften. Sie zeigten, dass das Cinchotoxin, welches ein Nitrosamin gibt, eine zweisäurige, secundär-tertiäre Base ist, aus deren Monojodmethylat durch Einwirkung von Kali sich das Methylcinchonin von Claus und Müller bildet.

Dass es sich hierbei um den Übergang in eine :CO-Gruppe und nicht in eine .CHO-Gruppe handelt, erhellt daraus, dass v. Miller und Rohde durch Oxydation weder die bei einer Aldehydgruppe in betracht kommende Säure erhalten, noch durch Wasserabspaltung aus dem Oxim zum entsprechenden Nitril gelangen konnten. Sie erklären die Bildung des Methylcinchonins aus Cinchoninjodmethylat als einfache Aufspaltung unter Jodwasserstoffaustritt, wie folgt:

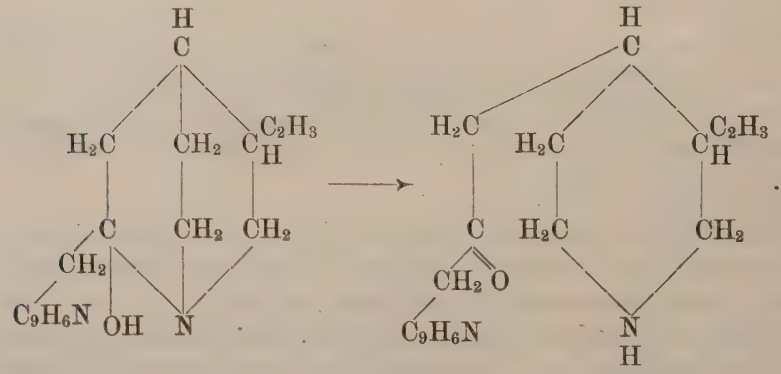
---

1) Freund und Rosenstein, Ber. 25, 880; Ann. 277, 277.
2) v. Miller und Rohde, Ber. 27, 1279; 28, 1056.



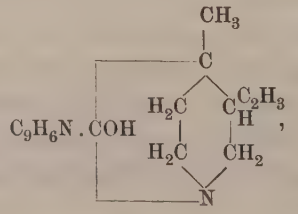
Methylcinchonin.

Die Umwandlung des Cinchonins in Cinchotoxin erscheint dann ebenfalls lediglich als eine Aufspaltung:



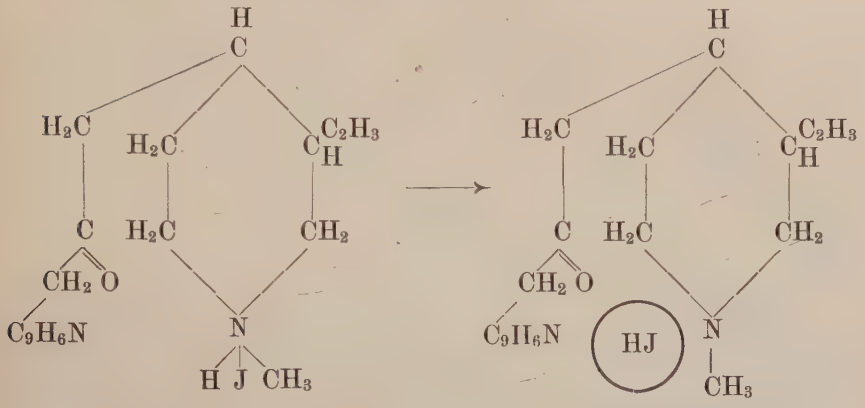
Cinchotoxin.[1])

1) In Wirklichkeit bedienen sich v. Miller und Rhode folgender von der obigen geringfügig verschiedenen Cinchoninformel:



indem sie die „zweite Hälfte" als eine Kombination eines Piperidin- und eines Pyrrolidinrings ansehen. Da aus dieser Konstitution aber die Apocinchenbildung kaum zu erklären ist, entscheidet sich Herr Prof. Koenigs — nach einer Privatmitteilung — für die oben benutzte Auffassung.

Diese Formel steht im Einklang mit der schon angeführten Thatsache, dass bei Addition von Jodmethyl an Cinchotoxin und Behandlung des Produkts mit Natronlauge ein Methylcinchotoxin entsteht, das identisch ist mit Methylcinchonin.

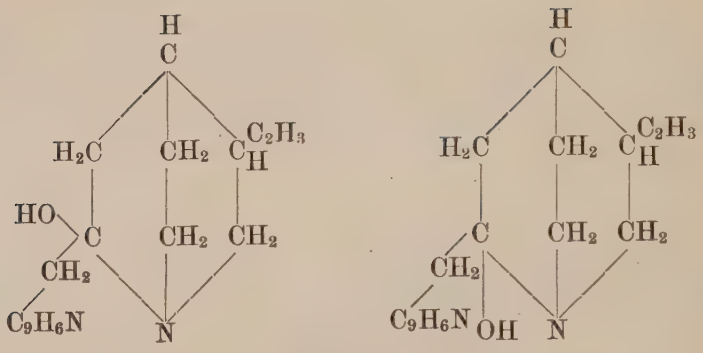


Methylcinchotoxin.

Was nun die Konstitution des dem Cinchonin isomeren Cinchonidins anbetrifft, so ist vor allem darauf zu verweisen, dass dasselbe gleichfalls eine bitertiäre Base ist, ein Hydroxyl[1]) enthält, bei der Oxydation dieselben Produkte liefert wie Cinchonin und dass sein dem Cinchen entsprechendes, durch indirekte Wasserabspaltung entstandenes Derivat, das Cinchoniden, mit Cinchen[2]) identisch ist. Ferner hat Pasteur[3]) durch Kochen in sehr verdünnt schwefelsaurer Lösung Cinchonin, wie auch Cinchonidin in das gleiche Isomere, das — wahrscheinlich mit Cinchotoxin identische — Cinchonicin übergeführt, und Koenigs und Husmann[4]) haben durch Kochen der amylalkoholischen Lösung eine teilweise Umwandlung von Cinchonin in Cinchonidin bewerkstelligt. Alles dies setzt eine gleiche Struktur der beiden Alkaloide voraus und zwingt zu dem Schlusse, dass beide stereoisomer sind; so zwar, dass lediglich eine verschiedene Orientierung des Hydroxyls am selben asymmetrischen Kohlenstoffatome die Verschiedenheit bedingt, wie es nachstehende Schreibweise veranschaulicht:

---

1) Hesse, Ann. 205, 196.
2) Comstock und Koenigs, Ber. 17, 1987; 18, 1219.
3) Comptes rendus 32, 110.
4) Koenigs und Husmann, Ber. 29, 2185.



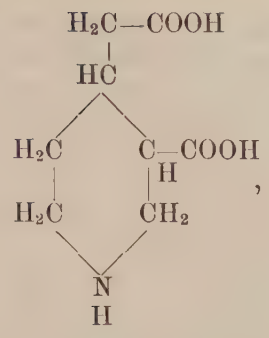
Cinchonin
und
Cinchonidin.

Im Einklang mit dieser Formulierung steht — ohne dafür beweisend zu sein — dass Desoxycinchonin [1]) und Desoxycinchonidin [2]), in denen das Hydroxyl durch Wasserstoff substituiert ist, nicht identisch mit einander sind, sondern die Ebene des polarisierten Lichtes noch in derselben Richtung drehen wie ihre Muttersubstanzen, also deren Isomerie beibehalten.

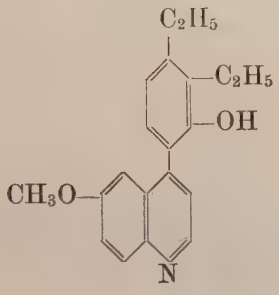
Die Isomeren Chinin und Conchinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, unterscheiden sich vom Cinchonin und Cinchonidin durch einige Reaktionen. Sie spalten, mit Salzsäure unter Druck erhitzt, Methyl ab in Form von Chlormethyl.[3]) Sie bewirken ferner mit Ammoniak und Chlorwasser zusammengebracht eine Grünfärbung; und gewisse Salze von ihnen zeigen in Lösung Fluorescenz. Doch sind sie ebenfalls bitertiäre Basen und enthalten ein Hydroxyl.[3]) Sie geben beide gleiche Oxydationsprodukte und durch indirekte Wasserabspaltung ein und dasselbe Chinen[4]), welches sich gegen Phosphorsäure bei höherer Temperatur analog verhält wie Cinchen. Chinin und Conchinin sind isomer in derselben Weise wie Cinchonin und Cinchonidin, derart nämlich, dass nur die Anordnung ihres Hydroxyls am gleichen Kohlenstoffatom ihre Verschiedenheit hervorruft. Bei der stärkeren Oxydation liefern sie, wie die beiden andern Isomeren, als Oxydationsprodukt der „zweiten Hälfte“ Cincholoiponsäure,

---

1) Koenigs, Ber. 28, 3145.
2) Koenigs, Ber. 29, 373.
3) Hesse, Ann. 205, 314.
4) Comstock und Koenigs 18, 1223.



die Skraup[1]) entdeckt hat, aber dann ausserdem nicht Cinchoninsäure, sondern Chininsäure,[2]) d. i. p-Methoxycinchoninsäure. Berücksichtigt man noch, dass Koenigs durch die Überführung von Apochinen



in Apocinchen[3]) unzweideutig dargethan hat, dass Chinen einfach p-Methoxycinchen ist, so kann man keinen weiteren Grund für den Strukturunterschied zwischen den beiden isomeren Alkaloidenpaaren erkennen, als das Vorhandensein des p-Methoxyls in der Chinolinhälfte. Das Kohlenstoffskelett ist — wenn man das Methoxyl als Substituenten ansieht — in beiden Fällen dasselbe, und die Hydroxyle aller vier Alkaloide haften am nämlichen Kohlenstoffatome.

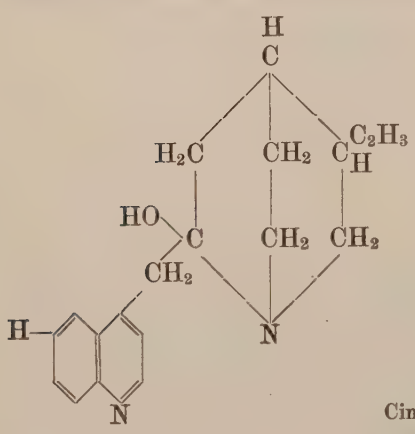
Da Chinin und Cinchonidin in Lösung die Ebene des polarisierten Lichts nach links, Conchinin und Cinchonin nach rechts drehen, so dürfte durch Ersetzung der Methoxylgruppe durch Wasserstoff aus Chinin Cinchonidin, aus Conchinin Cinchonin erwartet werden.

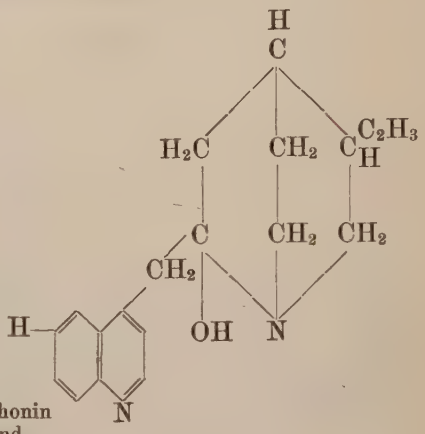
---

1) Skraup, Mon. 9, 786; 10, 44; 17, 366, Koenigs, Ber. 28, 3150.
2) Skraup, Wiener Mon. 2, 589; 4, 695; 10, 65, 220.
3) Koenigs, Ber. 27, 903.

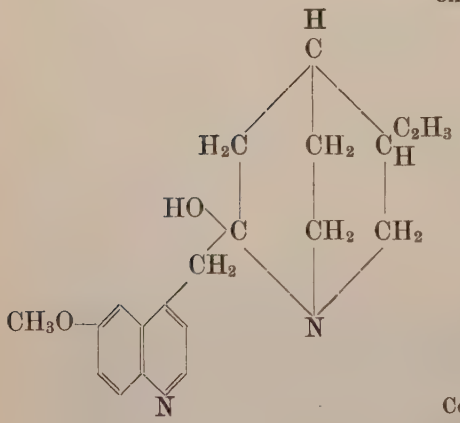
Diese Umwandlung ist noch nicht ausgeführt worden.

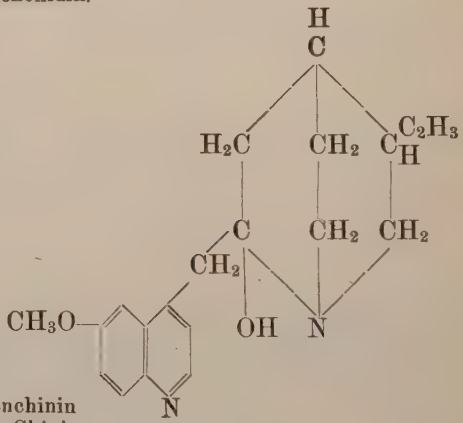
Die jetzt angenommenen Konstitutionsverhältnisse der vier wichtigeren Chinaalkaloide ergeben sich wie folgt:





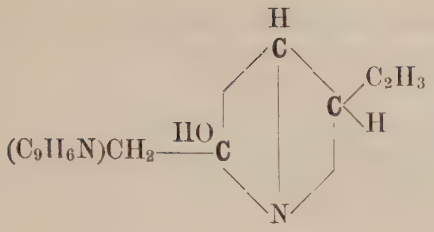
Cinchonin
und
Cinchonidin.



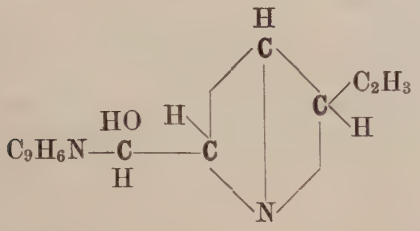


Conchinin
und Chinin.

Durch verschiedenartige Behandlung von verschiedenen Lösungen der vier hauptsächlichen Chinabasen oder gewisser Derivate derselben — wie z. B. der Halogenwasserstoffadditionsprodukte — hat man eine ganze Reihe von Isomeren der vier Alkaloide dargestellt. Die Existenz einiger davon ist allerdings noch nicht mit hinreichender Sicherheit begründet. Über das konstitutionelle Verhältnis der Isomeren zu ihren Mutteralkaloiden befindet man sich noch nahezu völlig im Dunkeln. Wahrscheinlich handelt es sich meist um stereochemische Umlagerungen. In den üblichen Konstitutionsformeln



sind 3 asymmetrische Kohlenstoffatome, welche eine ganze Anzahl von Konstellationen ermöglichen. Es liesse sich — nebenbei gesagt — vielleicht sogar die früher unter II gebrachte Formel (cf. pag. 18)



mit 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen verfechten, wodurch noch mehr stereometrische Isomeriefälle denkbar würden. Bis jetzt liegt eigentlich kaum ein weiterer Grund gegen letztere Auffassung vor, als dass Koenigs[1]) das Cinchonin nicht zu einem Keton zu oxydieren vermochte, was, falls es ein sekundärer Alkohol wäre, gelingen müsste; dabei vorausgesetzt, dass nicht unbekannte experimentelle Schwierigkeiten im Wege stehen.

Aus der grossen Zahl von künstlichen Isomeren der Chinabasen ist nur eines auf seine Verschiedenheit vom Ausgangsalkaloid in der Verkettung der Atome näher untersucht worden. Das ist das Cinchotoxin, zu dessen Auffindung, wie schon erwähnt, die Beobachtung führte, dass das Methylcinchonin ein Hydrazon bilden kann.

Ich habe das Methyldesoxycinchonidin dargestellt, und es zeigte sich, dass bei dessen Entstehen dasselbe Kohlenstoffatom sich vom Stickstoff trennt wie beim Methylcinchonin. Man löst das Monojod- oder -chlormethylat des Desoxycinchonidins in viel Wasser auf und

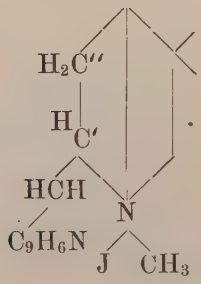
---

1) Privatmitteilung.

fügt Natronlauge hinzu. Beim Stehen findet Jodwasserstoffabspaltung statt unter Abscheidung der neuen Base:

$$(C_{19}H_{22}N) : N\begin{matrix}CH_3\\J\end{matrix} + NaOH = (C_{19}H_{21}N) : N-CH_3 + NaJ + H_2O.$$

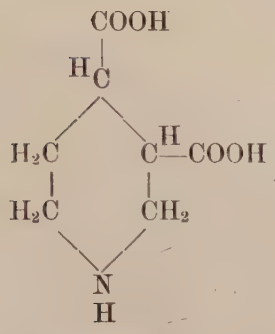
Während nun beim Übergange des Cinchoninjodmethylats in Methylcinchonin dadurch, dass das Hydroxyl sich gewissermassen öffnet und 3 Wertigkeiten präsentiert, in den Bindungsverhältnissen der Kohlenstoffatome untereinander sich nichts zu ändern braucht, liegt hier der Fall anders. Indem sich nämlich unter Jodwasserstoffaustritt die eine Kohlenstoffstickstoffbindung im Desoxycinchonidinjodmethylat löst, werden 2 Kohlenstoffvalenzen frei und muss eine Doppelbindung auftreten. Die Frage ist jetzt, zwischen welchen Kohlenstoffatomen? Es wurde gehofft, dass sie zwischen den beiden in der Figur mit C′ und C″ bezeichneten liegen werde:



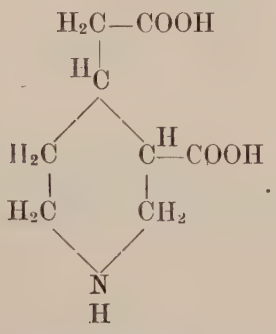
Dann musste durch hydrolytische Spaltung, bezw. Oxydation ein höheres Homologes des Lepidins, γ-Äthylchinolin, und ein solches der Cinchoninsäure, sowie das niedere Homologe der N-Methylcincholoiponsäure[1]) von Skraup erhältlich sein. Das Letztere besonders war erwünscht als Stütze für oder als Einwand gegen die Ansicht, dass die unter bestimmten Bedingungen bei der Cinchoninoxydation und unter anderen Bedingungen bei der Oxydation der Cincholoiponsäure (cf. pag. 22) — beidemale nur in geringer Menge — ent-

1) Skraup, Wiener Mon. 17, 377 u. 390.

stehende Loiponsäure[1]) wirklich, wie Skraup meint, von der Cincholoiponsäure und also auch vom Cinchonin sich ableite und nicht etwa von einer Beimengung des Cinchonins herrühre. Die Loiponsäure ist durch die von Koenigs ausgeführte Umlagerung in Hexahydrocinchomeronsäure[2]) als Stereoisomeres derselben ermittelt; dagegen ist die Konstitution der Cincholoiponsäure eben noch hypothetisch:



Loiponsäure.



Cincholoiponsäure.

Die Erwartung wurde nicht erfüllt.

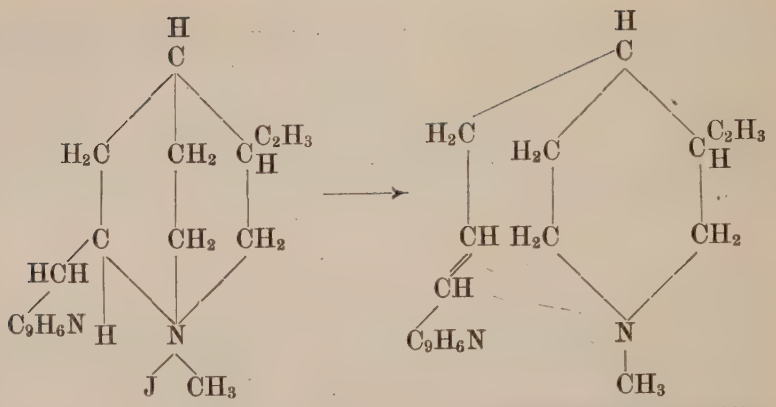
Nach der Behandlung des Methyldesoxycinchonidins mit Phosphorsäure unter Druck wurde Lepidin vorgefunden und durch sein saures Sulfat charakterisiert. Dementsprechend lieferte die Oxydation Cinchoninsäure, die durch ihr Kupfersalz, ihren Habitus und Schmelzpunkt identifiziert wurde.

Ausserdem liess sich Methylcincholoiponsäure fassen, welche sich in Form ihres Diäthylesterjodmethylats durch dessen Jodgehalt und Schmelzpunkt als identisch erwies mit dem N-Methylcincholoiponsäurediäthylestermethyljodid von Skraup.

Die Doppelbindung befindet sich also zwischen denselben Kohlenstoffen wie im Cinchen; demnach muss man sich vom Methyldesoxycinchonidin folgendes Bild machen:

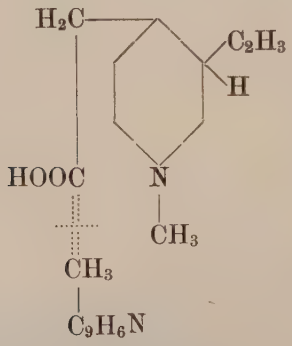
---

1) Skraup, Wiener Mon. 17, 377 u. 390.
2) Koenigs, Ber. 30, 1326.



Methyldesoxycinchonidin.

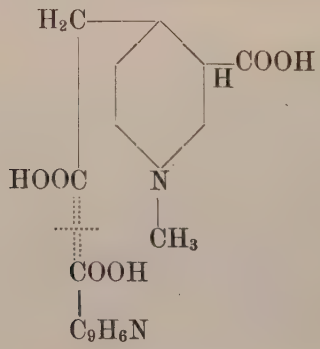
Spaltung durch Phosphorsäure.



Merochinen;

Lepidin.

Oxydation mittels Permanganat in kalter saurer Lösung.



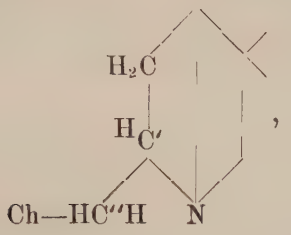
Methylcincholoiponsäure;

Cinchoninsäure.

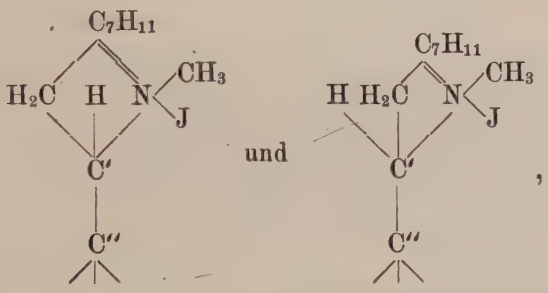
Das Jodmethylat des Methyldesoxycinchonidins erwies sich beständig gegen Alkalilauge.

Hierauf stellte ich das Methyldesoxycinchonin dar, weil ich auf Grund einer einfachen Überlegung zu der Ansicht gekommen war, dass diese Methyldesoxybase mit der vorigen identisch sein müsse.

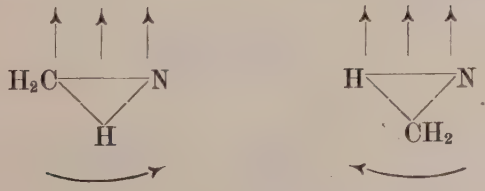
Führt man in die Formel des Desoxycinchonidins einige abkürzende Bezeichnungen ein



so kann man das Desoxycinchonidin-, bezw. -cinchonin-Jodmethylat zunächst so veranschaulichen:

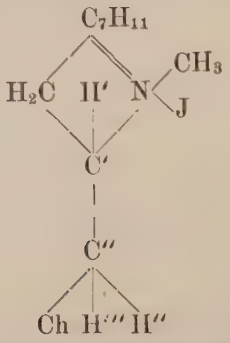


wobei die Reihenfolge der Substituenten CH_2, H und N von C′ nicht gleichgiltig ist, da sie dargestellt sind durch Normalprojektion folgender Anordnungen:

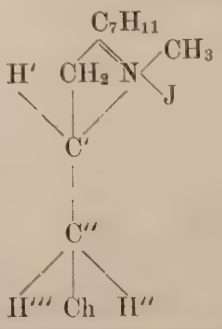


Für den Augenblick der Jodwasserstoffabspaltung wird eine bestimmte, bevorzugte Stellung der Substituenten von C′ zu denen von

C″ anzunehmen sein, so dass in diesem Momente die beiden Jodmethylate z. B. wie nachstehend erscheinen können. Derart haben in beiden Systemen die Schwerpunkte inbezug auf die Axe C′ C″ dieselbe Lage.

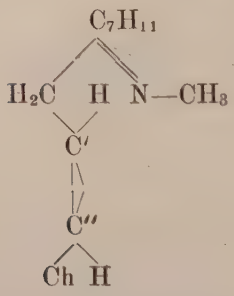


Desoxycinchonidinjodmethylat.

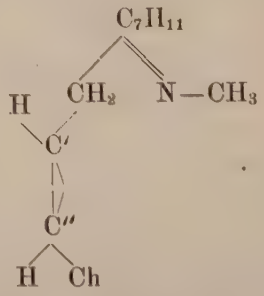


Desoxycinchoninjodmethylat.

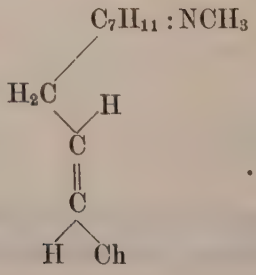
Tritt nun das Jodatom mit dem Wasserstoff H″ aus, so ergibt sich



und



Ein Blick lehrt, dass diese beiden Strukturbilder identisch sind. Dasselbe geschieht, wenn man das Jodatom sich mit H′ abspalten und dann H‴ an die Stelle von H′ wandern lässt; nur wäre letztern Falls die gemeinsame Form diese:



Welche von beiden Formen entstehen könnte, lässt sich natürlich nicht angeben und ist auch gleichgiltig.

Im Gegensatz zu dieser Ausführung wird man bei der Betrachtung der üblichen planimetrischen Formeln geneigt sein, im Voraus für Methyldesoxycinchonidin und -cinchonin Cis-Trans-Isomerie anzunehmen.

Thatsächlich habe ich das Methyldesoxycinchonin identisch befunden mit der analogen Cinchonidinverbindung. Beide zeigen denselben Schmelzpunkt und stimmen auch im Aussehen und den Löslichkeitsverhältnissen überein. Ihre 10 proz. alkoholischen Lösungen drehen die Ebene des polarisierten Lichtes schwach nach rechts, während zwar Desoxycinchonin ebenfalls rechtsdrehend, Desoxycinchonidin dagegen linksdrehend ist. Ferner haben die Monojodmethylate beider Methylbasen gleichen Schmelz- bezw. Zersetzungspunkt.

Wie schon früher erwähnt, wurden die methylierten Alkaloide durch gelindeste Einwirkungen erhalten: Addition von Jodmethyl an die gelöste Desoxybase und Zersetzung des Jodmethylats durch stark verdünnte Natronlauge. Beides geschah bei gewöhnlicher Temperatur. Umlagerungen sind also sehr unwahrscheinlich.

v. Miller und Rohde, welche (cf. pag. 20) Methylcinchotoxin und Methylcinchonin [1]) für identisch erklären, vermuten übrigens, dass auch Methylcinchonidin [2]) derselbe Körper sei. Dies leuchtet bei der hier inbetracht kommenden „Cinchotoxinaufspaltung“ auf den ersten Blick ein. In der Litteratur sind allerdings Methylcinchonin und Methylcinchonidin trotz ihrer auffallenden Ähnlichkeit als verschiedene Substanzen aufgeführt. —

Es war oben die Rede davon, dass bei der Halogenwasserstoffabspaltung aus den Hydrohalogenderivaten der natürlichen Chinaalkaloide in der Regel neben regenerierter Ausgangsbase Isomere davon gewonnen werden. Hier ist besonders an die Arbeiten von Hesse [3]), sowie Jungfleisch und Léger [4]) zu erinnern. Ich hatte derartige Hydrojodalkaloide zu einem andern Zwecke dargestellt, dazu, das Halogen darin durch Wasserstoff zu ersetzen. Aus den Chinarinden sind nämlich einige Basen isoliert worden, die 2 Wasser-

---

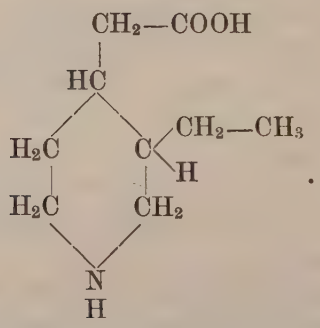
1) Claus und Müller, Ber. 13, 2290.

2) Claus und Bock, Ber. 13, 2191.

3) Hesse, Annal. 205, 330; 227, 153; 243, 131; 260, 213; 266, 245; 267, 142; 276, 88.

4) Jungfleisch et Léger, Comptes rendus Bd. 105, 106, 108, 113 etc.

stoffatome im Molekül mehr enthalten als die Hauptalkaloide und die man als Hydrochinin, Hydrocinchonin etc. bezeichnet hat, weil sie infolge ähnlicher Löslichkeitsverhältnisse die betreffenden nicht hydrierten Basen in den Präparaten des Handels begleiten und weil sie die Ebene des polarisierten Lichtstrahls im selben Sinne drehen wie jene. Ob sie sich nun in der That durch Addition zweier H-Atome an die Vinylgruppe — so wie man glaubt — der Hauptalkaloide von diesen selbst ableiten oder vielleicht von Isomeren derselben, ist bisher nicht sichergestellt. — Das Hydrocinchonin oder „Cinchotin" scheint z. B. keine Äthylenbindung mehr einzuschliessen, denn es wird in kalter verdünnt schwefelsaurer Lösung von Permanganat nicht angegriffen und vermag auch nicht Halogenwasserstoff oder Brom an Kohlenstoff anzulagern. Sonst verhält es sich dem Cinchonin ganz analog. Durch Chromsäure wird es zu Cinchoninsäure und Cincholoipon [1]) oxydiert, welch letzteres um 2 Wasserstoffatome reicher ist als Merochinen und sehr wahrscheinlich folgendermassen konstituiert ist:



Die successive Behandlung des Cinchotins mit Phosphorpentachlorid und alkoholischem Kali liefert das Dihydrocinchen [2]), welches sich durch Phosphorsäure, analog wie Cinchen, spalten lässt in Lepidin und Cincholoipon.

Die direkte Reduktion der gewöhnlichen Chinaalkaloide zu den natürlichen Dihydrobasen gelingt nicht, weil sich dabei Wasserstoff an den Chinolinrest addiert. Mehr Aussicht auf Erfolg schien die Ersetzung

---

1) Skraup, Wiener Mon. 9, 809. — Koenigs und Hoerlin, Ber. 27, 2292.
2) Koenigs, Ber. 27, 1504. — Koenigs und Hoerlin l. c.

des Halogens durch Wasserstoff in den Halogenwasserstoffadditionsprodukten der Chinaalkaloide zu bieten. Leider ist mir diese Reduktion aber trotz variierter Versuchsbedingungen ebenfalls nicht gelungen.

Ich hatte unter andern auch das Hydrojodcinchoninchlorid bereitet durch Auflösen von Cinchoninchlorid in rauchender HJ und längeres Aufbewahren darin bei gewöhnlicher Temperatur. Die Lösung wurde dann in wässeriges Ammon getropft, wodurch die Hydrojodbase als gelblich-weisser amorpher Niederschlag gewonnen wurde. In verschlossenem Gefässe am Lichte stehend, hatte sich die, vielleicht noch nicht völlig trockene, Verbindung nach kurzer Zeit in ein gelbbraunes Harz verwandelt, das intensiven Formaldehydgeruch verbreitete. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer Arbeit Skraups [1]) „Über einige Umwandlungen des Chinins". Auch hat Herr Professor Koenigs, einer Privatmitteilung zufolge, beim Umkrystallisieren von salzsaurem Hydrojodcinchonin bereits Formaldehydgeruch bemerkt. — Skraup hat beim Kochen von Hydrojodchinindijodhydrat mit verdünnt alkoholischem Kali oder mit Silbersalzen eine Base der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O_2$ erhalten, die er Nichin nennt. Diese Verbindung ist also lediglich um 1 Atom Kohlenstoff ärmer als das Chinin selbst. Skraup fand nun ferner, dass „beim Kochen des (Chininjodwasserstoff-) Additionsprodukts mit Wasser und nach Zerlegung desselben mit Silbersulfat, mit Wasserdämpfen ein neutral reagierender Körper ins Destillat überging, der Silberlösung energisch reduzierte". Er hat ausserdem nachgewiesen, dass „bei der Oxydation des Chinins mit Chromsäure von flüchtigen Säuren nur Ameisensäure entsteht, neben dieser aber dem auftretenden Geruche nach auch Aldehyd, der nur Formaldehyd sein kann". Daraufhin formuliert er den Übergang von Chinin in Nichin gemäss der Gleichung:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 + H_2O = C_{19}H_{24}N_2O_2 + HCHO.$$

Das abgespaltene Kohlenstoffatom ist nach Skraups Meinung dasselbe, welches bei der Oxydation des Chinins mittels Chromsäure oder Permanganat als Ameisensäure entfernt wird, also das zweite Kohlenstoffatom der Vinylgruppe.

Neben Nichin, für welches er übrigens wahrscheinlich gemacht hat, dass es eine secundär-tertiäre Base ist, hat Skraup auch regeneriertes Chinin und ein Isomeres davon gefunden, welches er Pseudochinin nennt.

---

1) Wiener Monatsh. 14, 429.

Lippmann und Fleissner[1]) haben die Versuche Skraups wiederholt, konnten aber weder Pseudochinin auffinden — anstatt dessen sie Isochinin gewannen —, noch vermochten sie im Destillat Formaldehyd oder Ameisensäure nachzuweisen. Ferner fanden sie zwar das durch seine Hydratbildung charakterisierte Nichin, wollen aber Skraups Hypothese der Entstehung des Nichins nicht gelten lassen.

Der freiwillige Zerfall des freien Hydrojodcinchoninchlorids gab Gelegenheit, einen besseren Nachweis für die Formaldehydabspaltung zu erbringen. Es wurden zur Förderung der hydrolytischen Spaltung 20 g Hydrojodcinchoninchlorid mit 25procentiger Phosphorsäurelösung gekocht. In das neutral reagierende Destillat wurde dann nach der Vorschrift von Baumann[2]) auf erfolgten Zusatz von concentrierter Salzsäure Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die Flüssigkeit schied nach einigem Stehen feine weisse Prismen ab, die, aus Benzol umkrystallisiert, den Schmelzpunkt 216—217° zeigten, während Trithioformaldehyd nach Baumann bei 216° schmilzt. Es wurden so 0,2 g Trithioformaldehyd gewonnen; das entspricht 10 Procent der berechneten Menge.

Das Hydrojodcinchonidinchlorid fand ich ebenso zersetzlich. In beiden Fällen geht der Zerfall auch im Dunkeln allmählich vor sich. Dagegen sind die gelben krystallisierten Dijodhydrate beider Verbindungen beständig.

Die Bemühungen, aus der phosphorsauren dunklen Flüssigkeit das aus der Spaltung resultierende Alkaloid zu isolieren, waren erfolglos.

Beim Kochen von Hydrojodcinchonin[3]) mit 25procentiger Phosphorsäurelösung — hier wie vorhin unter Zufliessenlassen von Wasser zum Ersatz der übergehenden Menge — habe ich das Destillat allerdings auch neutral und Silberlösung reduzierend gefunden. Doch war sein Formaldehydgehalt nur unbedeutend; die mit Salzsäure versetzte Flüssigkeit schied auf Einleiten von Schwefelwasserstoff erst nach langem Stehen ein wenig Trithioformaldehyd aus. Die nahezu farblos gebliebene phosphorsaure Lösung machte Hoffnung, dass daraus das dem Nichin Skraups entsprechende Cinchoninderivat isoliert werden könnte. Das war freilich nicht der Fall. Dagegen wurde in guter Ausbeute eine schwer in Äther lösliche Verbindung gewonnen,

---

1) Wiener Monatsh. 14, 553.
2) Berichte 23, 66 und 67.
3) Lippmann und Fleissner, Wiener Mon. 12, 662.

die ihrer Zusammensetzung nach ein Isomeres des Cinchonins ist. Neben dieser wurde wenig β-Isocinchonin[1]) durch seine Ätherlöslichkeit, seinen Schmelzpunkt und den Schmelzpunkt seines Chlorzinkdoppelsalzes nachgewiesen. Die Anwesenheit regenerierten Cinchonins war nicht sicher festzustellen. Das gereinigte Hauptprodukt schmolz nicht sehr glatt bei 214—216° und liess dadurch Identität vermuten mit dem Apoisocinchonin[2]) von Hesse oder mit dem anfänglich als Pseudocinchonin[3]) bezeichneten Allocinchonin[4]) von Lippmann und Fleissner. Die beiden bei 216°, bezw. 214—216° schmelzenden Substanzen sind ebenfalls in Äther schwer löslich und krystallisieren wasserfrei wie die meinige. Beide wurden zu gleicher Zeit publiziert und sind nachher von Lippmann und Fleissner für verschieden erklärt worden auf Grund von Krystallwasserdifferenzen einiger ihrer Salze und weil Hesse das „neutrale" Sulfat seines Isomeren für ziemlich leicht löslich in Wasser ansieht, wogegen jene das entsprechende Sulfat des Allocinchonins schwer löslich in Wasser nennen. Das Sulfat der von mir dargestellten Verbindung ist in kaltem Wasser schwer löslich und ist krystallwasserfrei wie das des Allocinchonins; dagegen krystallisiert das Sulfat von Apoisocinchonin mit 2 Molekülen Wasser. Umgekehrt habe ich im Platindoppelsalz — in Übereinstimmung nun mit dem analogen Salze des Apoisocinchonins — 2 Moleküle Krystallwasser gefunden, während das Allocinchonin ein wasserfreies Platindoppelsalz bildet.

Wenn auch die vorläufig vorhandenen Daten zu einem Entscheid nicht genügen, so liegt die Vermutung doch nahe, dass die drei auf verschiedenen Wegen erhaltenen Isomeren identisch sein werden. —

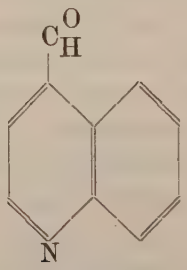
Zu derselben Gattung von Additionsprodukten wie die zitierten Halogenwasserstoffverbindungen gehört wahrscheinlich auch ein neuer Körper, der durch Anlagerung von 1 Molekül SO_3 an 1 Molekül Cinchen entsteht und für den der Name Sulfocinchen vorgeschlagen wird. Dasselbe ist eine in Säuren lösliche, in Wasser und Alkalien unlösliche Substanz, welche sich bei mehrstündigem Erwärmen einer concentriert schwefelsauren Lösung von Cinchen auf Wasserbadtemperatur neben alkalilöslicher Substanz — anscheinend mehreren Sulfosäuren —

---

1) Hesse, Annal. 276, 97.
2) Hesse, Annal. 276, 99.
3) Lippmann u. Fleissner, Wiener Mon. 14, 371.
4) Lippmann u. Fleissner, Ber. 26, 2005.

bildet. Da die hydrolytische Spaltung mittels Phosphorsäure Lepidin erzeugt, so ist die Cinchendoppelbindung im Sulfocinchen noch vorhanden und die SO_3-Addition wahrscheinlich in der Vinylgruppe erfolgt. Weiter spricht für diese Annahme, dass das Dihydrocinchen[1]), welches dem aus cinchotinhaltigem Handelscinchonin bereiteten Cinchen bis zu ca. 10 % beigemengt ist, unverändert wiedergewonnen wird.

Durch Erwärmen seiner verdünnt schwefelsauren oder absolut alkoholischen Lösung habe ich ferner das Sulfocinchen zu einer krystallisierten Sulfosäure aufgespalten. Da deren Alkalilöslichkeit eine Oxydation durch Permanganat in alkalischer Lösung ermöglicht, wurde versucht, auf diesem Wege den γ-Chinolinaldehyd zu bekommen.

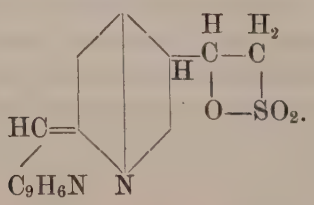


Es bildete sich aber immer nur wieder Cinchoninsäure.

Der Schwefelsäurerest ist in Sulfocinchen und seinem Aufspaltungsprodukt sehr fest gebunden; er wird auch durch Phosphorsäure unter Druck nicht abgesprengt. Bei der Oxydation dagegen wurde freie Schwefelsäure nachgewiesen.

In welcher Weise die Anlagerung des Schwefelsäureanhydrids erfolgt, ist noch fraglich. Die Unlöslichkeit des Sulfocinchens in Alkalien erinnert an die „Sultone“[2]), Naphtalinderivate, in denen zwischen einer Sulfo- und einer Hydroxylgruppe in peri-Stellung Wasseraustritt erfolgt ist.

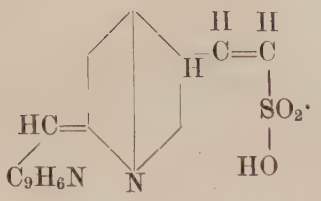
Vielleicht geht die Schwefelsäureaddition so vor sich:



1) cf. pag. 32.

2) Erdmann, Annal. 247, 345

Die Aufspaltung kann man sich dann folgendermassen vorstellen:



Die ohnehin noch nicht einwandfreie Annahme einer Vinylgruppe in der „zweiten Hälfte" wird durch die Einwirkung der Schwefelsäure auf das Cinchen vorläufig wenigstens nicht gestützt erscheinen.

Sulfonsäuren der Chinabasen sind schon mehrfach von Hesse und von Schützenberger dargestellt worden. Die des letzteren Chemikers sind nur als amorphe, glasige Massen beschrieben. Die Säuren Hesses enthalten den Schwefelsäurerest nicht allzu fest gebunden, so dass sie wohl anders konstituiert sind als die hier vorliegende. —

Zuletzt habe ich noch Versuche unternommen, schweflige Säure an einige Chinaalkaloide, resp. an Derivate davon zu addieren. Die wichtigeren Chinaalkaloide sind ja als ungesättigte Basen aufzufassen, und solche vermögen bekanntlich schweflige Säure anzulagern. So erhielt Gabriel[1]) z. B. aus Vinylamin das Taurin.

Andererseits haben Brunck und Graebe[2]) aus Chinolin, bezw. Alizarinblau und Bisulfiten Additionsprodukte dargestellt, die aber im Gegensatz zu den in betracht kommenden sehr beständigen Verbindungen der Chinaalkaloide nur lockere Verbindungen sind.

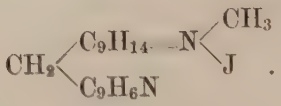
Zu abgeschlossenen Ergebnissen konnte ich mit meinen Versuchen über die Einwirkung schwefliger Säure auf die Chinabasen bisher leider nicht gelangen.

---

1) Ber. 21, 2667.
2) Ber. 15, 1783.

Experimenteller Teil.

Desoxycinchonidin-Monojodmethylat.



Eine Auflösung von 1 g Desoxycinchonidin[1]) in 2,4 ccm Methylalkohol wird mit reichlich $^1/_2$ g Jodmethyl versetzt und in gut verschlossenem Gefässe, vor Licht geschützt, 24 Stunden aufbewahrt.

Hat sich dann keine Krystallisation gebildet, so wird das Lösungsmittel im Vacuum weggedunstet und der syrupöse Rückstand mit Äther oder Wasser verrieben, wodurch er meist erstarrt. Er kann auch in heissem Wasser gelöst werden; das nach Filtration beim Erkalten ausfallende Öl wird, mit dem Glasstab gerieben, bald fest.

In der Regel beginnt aber schon innerhalb einer Stunde nach Bereiten des Reaktionsgemisches freiwillige Krystallisation, und zum Schlusse haben sich ca. 1,4 g des Jodmethylats aus dem Alkohol abgeschieden.

Das Desoxycinchonidinjodmethylat ist ziemlich schwer löslich in Methylalkohol, schwer löslich in Wasser und Chloroform. Kochender Methylalkohol und heisses Wasser eignen sich zum Umkrystallisieren. Beim Erkalten der wässerigen Lösung fällt das Jodmethylat anfänglich oft in allmählich erstarrenden Tröpfchen nieder.

---

1) Darstellung: Koenigs, Berichte 28, 3147.

Das Desoxycinchonidinjodmethylat bildet farblose Krystalle, die unter Lichtabschluss völlig beständig sind und bei 167—169°, sich bräunend, schmelzen. In Säuren löst es sich mit gelblicher Farbe auf. Schon in der Kälte wird es durch wässerige fixe Alkalien zersetzt, während Sodalösung nicht einwirkt; ist sie concentriert, so salzt sie das Jodmethylat aus seiner wässerigen oder sauren Lösung einfach aus.

Eine aus heissem Methylalkohol umkrystallisierte, lufttrockene Portion des Jodmethylats verlor bei 100° nichts an Gewicht; sie wurde verwendet zur

Jodbestimmung.

0,1516 g Substanz lieferten, in verdünnt salpetersaurer Lösung mit Silbernitrat gekocht, 0,0849 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{20}H_{25}N_2J$:	Gefunden:
Jod 30,24 %	30,26 %.

Für die Herstellung des Chlormethylatplatinchloriddoppelsalzes wurde eine verdünnt salzsaure Lösung des Jodmethylats mit mehr als der berechneten Menge frisch gefällten und ausgewaschenen Chlorsilbers geschüttelt. Im Filtrat wurde durch salpetrige Säure und Schütteln mit Chloroform kein Jod mehr nachgewiesen.

Die nun erhitzte Chlormethylatlösung wurde mit kochendem Platinchlorid gefällt. Das rotgelbe Platindoppelsalz wurde aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Es wird ohne zu schmelzen bei 220—225° grau und scheint wasserfrei zu krystallisieren. Das zu hohe Resultat einer Platinbestimmung[1]) liess vermuten, dass bei der Darstellung des Salzes das Chlormethyl durch Chlorwasserstoff verdrängt werde. Deshalb wurde eine zweite Chlormethylatlösung kalt gefällt, das Salz 2 Tage in der Flüssigkeit belassen und dann 2 Tage auf Thon gehalten.

Platinbestimmung:

0,2100 g Salz verloren bei 30stündiger Aufbewahrung im evacuierten Exsiccator 0,0099 g, weiter im Toluolbad und im Vacuum getrocknet noch 0,0007 g: Verlust im ganzen 0,0106 g, so dass das

---

1) 28,3 statt 27,7 %.

schliessliche Gewicht 0,1994 g betrug. Beim Verglühen blieben zurück: 0,0575 g Platin.

Gefunden: Trockenverlust 5,05 % und
Platingehalt 27,4 % bezogen auf das ursprüngliche,
„ 28,9 % bezogen auf das Trockengewicht.
Berechnet „ 27,7 % für $C_{19}H_{22}N_2.CH_3Cl.HCl.PtCl_4$.

Die gefundenen Zahlen zeigen eine auffallende Annäherung an die Werte, welche sich aus einer a priori sehr unwahrscheinlichen [1]) Zersetzung [2]) im Sinne folgender Gleichung ergeben:

$$2\,C_{19}H_{22}\overset{N.CH_3Cl}{\underset{N.HCl}{}}PtCl_4 = \left(C_{19}H_{21}\overset{N.CH_3}{\underset{N.HCl}{}}\right)_2PtCl_4\ ^{3}) + PtCl_4 + 2\,HCl.$$

Hieraus berechnet sich 5,2 % Salzsäureverlust und ein Platingehalt von 29,2 % im Rückstand.

Mangels an Material konnte der Versuch leider nicht wiederholt werden.

Methyldesoxycinchonidin.[4])

$C_{19}H_{21}N{-}CH_3$; $CH\begin{cases}C_9H_{14}N{-}CH_3\\C_9H_6N\end{cases}$; $\begin{matrix}CH{=}CH{-}CH_2{-}C_7H_{11}N{-}CH_3\\|\\C_9H_6N\end{matrix}$.

Eine sehr verdünnte wässerige oder saure Lösung von Desoxycinchonidin-Jodmethylat oder besser -Chlormethylat wird mit Natronlauge versetzt, wobei anfangs keine bleibende Trübung eintreten soll, sonst erfolgt Wiederaussalzung des Methylats. Nach einigen Minuten wird die Flüssigkeit milchig und wird nun 24 Stunden verschlossen im Dunkeln stehen gelassen. An der Gefässwandung scheidet sich all-

---

1) Besonders weil der Hauptverlust im Vacuum erfolgt ist.

2) Vergl. jedoch auch Übergang von Desoxycinchonidinjodmethylat in Methyldesoxycinchonidin.

3) Chloroplatinate der Chinaalkaloide von dieser Form sind bekannt; Hesse, Ann. 207, 310.

4) Theor. Teil pag. 25 ff.

mählich eine weiche weisse Masse ab, das entstandene Methyldesoxycinchonidin.

Selten wird es schon beim Reiben noch unter der alkalischen Flüssigkeit fest, so dass es durch Absaugen davon getrennt werden könnte. Meist erstarrt aber eine Probe beim Reiben unter Wasser. Hilft dies nicht, so löst man die harzige Base nochmals in Säure und lässt wieder mit Natronlauge stehen oder nimmt man das Harz in Äther auf. Ist auch der Ätherrückstand unkrystallisierbar, so führt man ihn in das salzsaure Quecksilberchloriddoppelsalz über, krystallisiert dies aus Wasser und Quecksilberchlorid um, fällt das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff und schlägt die dann leichtkrystallisierende Base durch Soda nieder.

Bei wiederholter Darstellung genügt es, der alkalischen Jodmethylatlösung ein Körnchen der Methylbase einzuverleiben.

Das Methyldesoxycinchonidin ist eine schön krystallisierende Base, farblos und von schwach bitterem Geschmack. Es schmilzt bei 64—65°. Unrein färbt es sich am Lichte rötlichgelb.

Es ist sehr leicht löslich in Äther, Benzol und Alkohol; etwas schwerer in Petroläther.

Beim Verdunsten seiner Ätherlösung bleibt es in federfahnartig gruppierten Nadelaggregaten zurück.

Beim Einengen einer Lösung in Petroläther erscheint es in gut ausgebildeten Prismen. Es wird am besten mittels Petroläther gereinigt.

Aus Sprit scheidet es sich auf Wasserzusatz ölig ab.

In einem Gemisch von 4 Teilen Aceton und 1 Teil Wasser gelöst, hinterbleibt es beim Verdunsten des Acetons krystallinisch. Es krystallisiert wasserfrei; und im Gegensatz zum Desoxycinchonidin dreht es in alkoholischer Lösung die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts.

Die verdünnt schwefelsaure Lösung des Methyldesoxycinchonidins fluoresziert blau.

Das bereits erwähnte salzsaure Quecksilberchloriddoppelsalz fällt als bald erstarrendes Harz nieder; es ist im Überschuss des Fällungsmittels schwer löslich und krystallisiert in weissen Nadeln.

Das Pikrat fällt harzig aus.

Das salzsaure Zink- und Cadmiumchloriddoppelsalz scheinen leichter löslich zu sein als die entsprechenden Salze des Desoxycinchonidins.

Das Chlorplatinat wird in rotgelben Krystallen erhalten beim Zusammenbringen der heissen salzsauren Lösungen der Base und des

Platinchlorids. Es ist in Wasser und verdünnter Salzsäure schwer löslich und schwärzt sich bei ca. 220°.

Analysen:

Das lufttrockene Methyldesoxycinchonidin ist wasserfrei.

Elementaranalyse und Stickstoffbestimmung.

0,2169 g Substanz gaben 0,6526 g CO_2 und 0,1653 g H_2O.

0,1747 g Substanz lieferten bei 711 mm Bar. u. 9,5° C. 15,1 ccm = 0,0170 g Stickstoff.

Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2$:		Gefunden:
C	82,19 %	82,06 %
H	8,22	8,47
N	9,59	9,73.
	100,00	

Platinbestimmung:

0,1462 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren im Toluolbad 0,0018 g. 0,1444 g getrocknetes Salz hinterliessen 0,0400 g Platin.

Berechnet für $(C_{19}H_{21}N_2.CH_3)H_2PtCl_6$:		Gefunden:
[Trockenverlust für $^1/_2H_2O$	1,27 %	1,23 %]
Platingehalt	27,67	27,70.

Spaltung des Methyldesoxycinchonidins mittels Phosphorsäure.

0,5 g Methyldesoxycinchonidin wurden mit 0,4 g krystallisierter Phosphorsäure und 2 ccm Wasser im Einschlussrohr 10 Stunden lang auf 180° erhitzt.

Der herausgespülte Rohrinhalt wurde mit Barytwasser über-

sättigt und im Dampfstrom behandelt, bis ein Tropfen des Destillates auf Zusatz von Salzsäure und Phosphorwolframsäure klar blieb.

Das salzsauer gemachte Destillat wurde nun stark eingedampft, mit Natronlauge gefällt, die Ausscheidung in Äther gelöst und der Äther mit Kali getrocknet. Der Ätherrückstand wurde in absolutem Alkohol aufgenommen und concentrierte Schwefelsäure zugegeben. Dann krystallisierte (die Methylbase selbst gibt unter diesen Umständen keine Abscheidung) reichlich 0,1 g Sulfat aus, welches bei 223—24° schmolz, fast genau wie eine Kontrollprobe, die aus reinem, bei 250—51° siedenden Lepidin bereitet war.

Hieraus ist zu schliessen, dass die im Methyldesoxycinchonidin, infolge der Jodwasserstoffabspaltung aus dem Desoxycinchonidinjodmethylat, anzunehmende Doppelbindung zwischen denselben beiden Kohlenstoffatomen liegt, wie im Cinchen.

Bestätigt wird dieses Resultat durch die

Oxydation mit Permanganat.

4,3 g [1]) Methyldesoxycinchonidin wurden in der zur Lösung erforderlichen Menge von 14 ccm 10proc. Schwefelsäure aufgelöst und dazu 39 ccm derselben Schwefelsäure gegeben zur Bindung des Kaliums der zur Oxydation berechneten 12,5 g festen Kaliumpermanganats. Vorausgesetzt ist, dass 2 Moleküle Permanganat 3 Atome Sauerstoff abgeben und 1 Molekül Methylbase 8 Atome Sauerstoff zur Oxydation benötigt.

Es wurde unter guter Eiskühlung gearbeitet. Alkalische Reaktion trat nie ein.

Ehe die letzten etwa 20 ccm der 4proc. Permanganatlösung zulaufen gelassen wurden, dauerte es bis zur Entfärbung des jeweilig letzten Tropfens (bei 30 Tropfen pro Minute) 6 Minuten, kurz darauf schon $^1/_4$ Stunde. Als dann noch weiter mit der Permanganatzugabe fortgefahren wurde, begann die Entfärbung wieder schneller vor sich zu gehen. Es wurde nun abgebrochen. Verbraucht waren 335 ccm Permanganatlösung, entsprechend reichlich 13 g festem Oxydationsmittel; berechnet waren 12,5 g.

Es wurde hierauf vom Braunstein abfiltriert und das Filtrat mit Soda versetzt und Luft durchgeleitet, von dem nicht beträchtlichen weiteren Niederschlage filtriert, schwach mit Schwefelsäure angesäuert,

---

1) Rest des Materialvorrats.

stark eingeengt, vom Natrium- und Kaliumsulfat abgesaugt. Der anorganische Rückstand wurde mit 30proc. Alkohol ausgekocht, der Alkohol auf dem Wasserbade verdunstet und die zurückbleibende wässerige Lösung mit dem Filtrate vom Alkalisulfat vereinigt und heiss mit Kupferacetat gefällt. Es schlug sich ein veilchenblaues Pulver feiner Blättchen [0,3 g] eines Kupfersalzes[1]) nieder, das in Wasser suspendiert mit Schwefelwasserstoff behandelt wurde. Aus dem heissen Filtrate schieden sich Krystalle ab, die, zwischen 235—240° erweichend, etwas über 250° schmolzen. Sie stellten also Cinchoninsäure dar, die nach Skraup[2]) bei 235—236° erweicht und bei 253—254° schmilzt.

Das Filtrat von dem charakteristischen[1]) cinchoninsauren Kupfer wurde mit Salzsäure versetzt, durch Schwefelwasserstoff vom Kupfer befreit und darauf zur Trockne gedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und durch Einleiten gasförmiger Salzsäure unter Erwärmen esterifiziert. Nach Verjagen des Alkohols wurde der gebildete Ester aus seinem Chlorhydrat abgeschieden, in Äther gelöst, der Äther getrocknet, der Ätherrückstand in Methylalkohol mit Jodmethyl versetzt und so das von Skraup[3]) beschriebene Jodmethylat des n-Methylcincholoiponsäurediäthylesters gewonnen. Sein Schmelzpunkt wurde gefunden zu 174°, während er nach Skraup bei 176° liegt. Die erhaltene Menge wurde, im Vacuum getrocknet, zur Analyse gebracht.

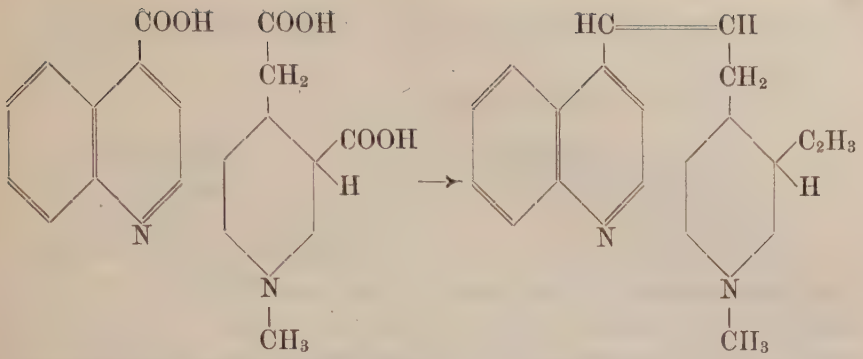
0,1512 g Substanz gaben, in salpetersaurer Lösung mit Silbernitrat gekocht, 0,0880 g Jodsilber, entsprechend 31,79 % Jod vom angewandten Gewicht.

Das N-Methylcincholoiponsäurediäthylesterjodmethylat, $C_{14}H_{26}NO_4J$, enthält 31,83 % Jod (wogegen sich für das entsprechende Jodmethylat der Methylloiponsäure 33,0 % berechnen).

Aus dem Oxydationsergebnis geht der Ort der Doppelbindung folgendermassen hervor:

---

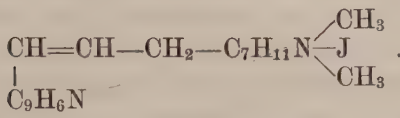
1) Weidel, Ann. 173, 88.
2) Skraup, Ann. 201, 303.
3) Skraup, Wiener Monatsh. 17, 389.



Cinchoninsäure; Methylcincholoiponsäure. Methyldesoxycinchonidin.

Kochende Bromwasserstoffsäure führt das gelöste Methyldesoxycinchonidin — im Gegensatz zum Cinchen — nicht in Apocinchen über.

Methyldesoxycinchonidin-Monojodmethylat.



Eine Lösung von 1 g Methyldesoxycinchonidin in 2,4 ccm Methylalkohol wird auf Zusatz von $^1/_2$ g Jodmethyl 1 Tag verschlossen ins Dunkle gestellt.

Schon kurze Zeit nach Zusammengabe der Flüssigkeiten beginnt die Abscheidung des Jodmetylats in büschelförmig angeordneten Prismen. Sie sind schwer löslich in kaltem Methylalkohol und kaltem Wasser und ungereinigt meist von gelber Farbe. Ein Mal umkrystallisiert zeigt das Jodmethylat einen Stich ins Blaugrüne, wird aber durch wiederholtes Umkrystallisieren aus heissem Wasser oder Methylalkohol rein weiss erhalten.

Der Zersetzungspunkt eines einmal aus Methylalkohol umkrystallisierten Produkts, das zur Jodbestimmung verwandt wurde, lag bei 245—246°. Eine weisse Portion zersetzte sich bei 251°; vorher schon färbt sich die Substanz grau und fällt zusammen, dann bläht sie sich unter Schwärzung plötzlich stark auf. Je nach der Schnelligkeit des Erhitzens variiert der Zersetzungspunkt ein wenig.

Methyldesoxycinchonidinjodmethylat krystallisiert wasserfrei.

0,1672 g gaben 0,0907 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{21}H_{27}N_2J$:	Gefunden:
Jod 29,26 %	29,24 %.

Gegen Natronlauge ist das Jodmethylat völlig beständig. Eine sehr verdünnt schwefelsaure Lösung des Methylats, mit überschüssiger Natronlauge versetzt, trübte sich weder beim Stehen in gewöhnlicher Temperatur, noch beim Erwärmen und Kochen. Aus concentrierteren Lösungen salzt Natronlauge das Jodmethylat allmählich unverändert aus.

0,2 g des Jodmethylats wurden mit concentrierter Salzsäure gekocht, mit Natronlauge übersättigt und wieder zum Sieden erhitzt. Es entwich kein Dimethylamin.

0,2 g des Jodmethylats wurden in Wasser gelöst und kalt mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt. Das alkalisch reagierende Filtrat wurde zur Trockne gedampft und unter Hinterlassung eines braunen Rückstands in Wasser gelöst. Nach Zugabe von Natronlauge wurde gekocht, wobei nur ein braunes, auf der Flüssigkeit schwimmendes Öl von chinolinartigem Geruch entstand.

Desoxycinchonin-Monojodmethylat.[1])

$C_{19}H_{22}N_2 . CH_3J.$

Diese Verbindung ist stereoisomer mit dem oben beschriebenen Desoxycinchonidinjodmethylat — so wie die Muttersubstanzen beider — wird analog wie dasselbe dargestellt und stimmt auch in ihrem chemischen Verhalten völlig mit demselben überein.

Das Desoxycinchoninjodmethylat scheidet sich bei seiner Darstelstellung in schwach gelben Krystallen, anscheinend Rhomboëdern, aus, die aus Wasser umkrystallisiert rein weiss sind und bei 174—76° zu gelber Flüssigkeit schmelzen.

---

1) Darstellung von Desoxycinchonin: Koenigs, Ber. 28, 3145.

Die schwefelsaure Lösung des Desoxycinchoninjodmethylats fluoresziert blau.

Beim Trocknen erleidet es keinen Verlust.

0,1608 g Substanz gaben 0,0892 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{20}H_{25}N_2J$:	Gefunden:
Jod 30,24 %	29,99 %.

Methyldesoxycinchonin.

$C_{19}H_{21}N_2 . CH_3$.

Veranlassung zur Darstellung dieser Base war die im theoretischen Teile der Arbeit[1]) begründete Voraussetzung, dass Methyldesoxycinchonidin und Methyldesoxycinchonin identisch sein müssten. Jene Annahme hat sich bestätigt.

Bei der Bereitung der Base analog der fürs Methyldesoxycinchonidin gegebenen Vorschrift wurden direkt Krystalle erhalten, möglicherweise weil die Jodmethylatlösung der Einwirkung des Alkalis mehrere Tage ausgesetzt geblieben war. Die abgesaugten und gewaschenen Krystalle wurden zur Reinigung in wenig Alkohol gelöst und durch Wasserzusatz als langsam erstarrendes Öl gefällt oder aus Aceton (4 Teile) und Wasser (1 Teil) krystallisiert. Dann wurde wieder abgesaugt, auf Thon gebracht, die trockene Substanz in warmem Petroläther gelöst, filtriert und die Lösung der freiwilligen Verdunstung überlassen. Allmählich schied sich die Base in klaren Prismen aus, genau wie die Desoxycinchonidinverbindung. Leichter als in Petroläther löslich ist sie — ebenfalls wie diese — in Äther und hinterbleibt bei dessen völligem Verdunsten in federfahnartig zusammengestellten Nadeln.

Das Methyldesoxycinchonin schmilzt mit Methyldesoxycinchonidin gleichzeitig bei 64—65° zu farblosem Öle. Es ist in 10proc., absolut alkoholischer Lösung im 10-Centimeterrohr gleichfalls schwach rechtsdrehend. Seine verdünnt schwefelsaure Lösung fluoresziert ebenfalls. Und sein Jodmethylat stimmt auch mit dem der andern Methylbase überein.

---

1) Seite 29.

Methyldesoxycinchonin-Monojodmethylat,
identisch mit Methyldesoxycinchonidinjodmethylat.

$C_{19}H_{21}N_2 . CH_3 . CH_3J.$

0,1 g „Methyldesoxycinchonin" wurde in 0,5 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0,05 g Jodmethyl versetzt. Sehr bald krystallisierten büschelförmig verwachsene Prismen aus. Die methylalkoholische Lösung wurde nach 24 Stunden im Vacuum eingedunstet, der Rückstand mit heissem Wasser aufgenommen und mit den Krystallen umkrystallisiert. Das beim Erkalten gewonnene Krystallpulver zeigte denselben Stich ins Blaugrüne wie das Methyldesoxycinchonidinjodmethylat, wird auch ebenso wie dieses durch wiederholtes Umkrystallisieren rein weiss. Seine Zersetzung erfolgte übereinstimmend mit einem aus Methyldesoxycinchonidin dargestellten Präparat bei 251°.

Entmethylierung von Desoxyconchinin [1]) und Desoxychinin.[2])

3 g Desoxyconchinin werden in 15 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure drei Stunden unter Rückfluss gekocht.

Indem dabei das gelöste Desoxyconchininbibromhydrat 1 Mol. HBr an seine Äthylenbindung anlagert, wird zugleich sein Methoxyl unter Abspaltung von Methyl in Form von Brommethyl in ein Hydroxyl umgewandelt. Dass dies völlig geschehen ist, erkennt man daran, dass ein Tropfen der Flüssigkeit sich klar löst in verdünnter Natronlauge.

Nach Verdampfen der Säure wird in heissem Wasser gelöst. Beim Erkalten krystallisiert in gelblichen, warzenförmigen Krystallaggregaten das entmethylierte Hydrobromdesoxyconchininbibromhydrat aus.

Trotz Umkrystallisierens blieb es etwas harzig und schmolz äusserst unscharf. Es wurde daher durch Ammoncarbonat das weisse, amorphe, entmethylierte Hydrobromdesoxyconchinin gefällt. Die Base ist in Äthyl- und Methylalkohol, sowie Chloroform leicht löslich und löst sich frisch gefällt auch in Äther. Bei 100° getrocknet, schmilzt sie unter Zersetzung; auch am Lichte ist sie zersetzlich. Sie ist wasserfrei.

---

1) Darstellung: Koenigs, Ber. 28, 3147.
2) Darstellung: Koenigs, Ber. 29, 372.

Eine durch Glühen mit Kalk ausgeführte Brombestimmung aus 0,1828 g vacuumtrockener Substanz ergab 0,0847 g AgBr, entsprechend 19,72 % Brom.

Berechnet für $C_{19}H_{23}BrN_2O$: 21,33 % Brom.

Der Mindergehalt an Brom könnte auf unvollständige Addition von Bromwasserstoff zurückzuführen sein; doch haben Lippmann und Fleissner[1]), Skraup[2]) und andere mehrfach ähnliche Differenzen im Halogengehalt von Hydrojodchinaalkaloiden gefunden.

Aus der Hydrobrombase wurde durch einstündiges Kochen mit 1 Teil festem Ätzkali und $6^1/_2$ Teilen Wasser der Bromwasserstoff wieder abgespalten. — Nach Abstumpfen mit Mineralsäure wurde durch Einleiten von Kohlensäure in die alkalische Lösung eine schmutziggraue, ziemlich schwer alkohollösliche Masse gefällt, die jedenfalls ein Basengemenge darstellte. Die Hydrohalogenadditionsprodukte der Chinaalkaloide werden allgemein beim Kochen mit alkoholischem Kali nur zum Teil zur ursprünglichen Base regeneriert, während daneben Isomere derselben entstehen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn es aus dem geringen zur Verfügung stehenden Produkt nicht gelang, eine krystallisierte Base zu isolieren oder einheitliche Salze zu bekommen. Derselbe Missstand wiederholte sich bei der analogen Behandlung des Desoxychinins.

Infolgedessen wurde von einer beabsichtigten Weiterverarbeitung der beiden entmethylierten Basen abgesehen.

Hydrojoddesoxycinchoninbijodhydrat.

$C_{19}H_{23}JN_2 . 2HJ$.

0,5 g Desoxycinchonin vom Schmelzpunkt 82—86° wurden mit 5 ccm Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,67 im Wasserbade erhitzt.

Beim Erkalten setzte die dunkelgefärbte Flüssigkeit einen dunkelgelben, undeutlich krystallinischen Niederschlag ab. Die überstehende Lösung wurde im Vacuum eingedampft und hinterliess einen gelben, krystallinischen Rückstand.

---

1) Wiener Mon. 12, 661; 16, 636.

2) Ibid. 14, 441.

Methylalkohol löst denselben leicht, beim Verdünnen scheidet sich Harz ab. Absoluter Alkohol, siedendes Chloroform und Aceton lösen schwer und behalten das Gelöste auch beim Erkalten zurück.

Die mit absolutem Alkohol gewaschenen, unter vorhergehendem Sintern bei 228° schmelzenden Krystalle wurden zur Jodbestimmung nach Carius gebracht.

Beim Trocknen im Toluolbade trat unwesentlicher Verlust ein.

0,1192 g Salz lieferten 0,1243 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{25}N_2J_3$:	Gefunden:
Jodsilber 57,55 %	56,4 %.

Die Darstellung des Salzes erfolgte für Reduktionszwecke.[1])

Hydrojodcinchoninchlorid.

$C_{19}H_{22}ClJN_2$.

2 g Cinchoninchlorid wurden drei Tage gut verschlossen in 20 ccm mit Phosphor entfärbter Jodwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1,96 im Dunkeln stehen gelassen.

Krystallabscheidung trat nicht ein; bei Wasserzusatz schlägt sich das Salz harzig nieder. Deshalb wurde nur bis zur Trübung mit Wasser versetzt und dann unter Umrühren in gekühltes wässeriges Ammoniak eingegossen. Das Hydrojodcinchoninchlorid wurde in Gestalt von weissen Flocken erhalten: 3,2 g. Es konnte weder selbst, noch in Form von Salzen krystallisiert werden. Die Base ist etwas in Wasser, leicht in Methylalkohol, schwerer in absolutem Alkohol löslich; frisch gefällt wird sie auch von Äther aufgenommen.

Da das Hydrojodchlorid allmählich in Zersetzung übergeht, wurde eine Partie der Base, obgleich sie reichlich Wasser aufgesaugt enthielt, nach kurzem Trocknen auf Thon und nur eintägigem Aufbewahren im Vacuumexsiccator zur Halogenbestimmung verwandt, durch welche hauptsächlich entschieden werden sollte, dass kein Dihydrojodprodukt vorläge, wie solche nach Pum[2]) beim Zerlegen von Verbindungen aus 1 Mol. Alkaloid und 3 Mol. HJ auch durch überschüssiges NH_3 entstehen sollen.

---

1) Cf. theor. Teil pag. 31 unten.

2) Pum, Wiener Mon. 12, 385. — Vgl. auch Lippmann und Fleissner, Wiener Mon. 12, 662.

0,1651 g Substanz gaben 0,1355 g Jod- und Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{22}ClJN_2$:	Gefunden:
Halogene 36,9 %	35,25 %.

Auf demselben Wege, auf dem man vom Cinchoninchlorid zum Desoxycinchonin gelangt,[1]) wurde auch versucht, im Hydrojodcinchoninchlorid die Halogene durch Wasserstoff zu ersetzen. Die über Eisenfeile stehende schwefelsaure Lösung der Base wies aber noch nach sechs Wochen an Kohlenstoff gebundenes Halogen auf.

Auch durch Erwärmen der schwefelsauren Lösung mit Eisenfeile lässt sich das Ziel nicht erreichen. Ein Kontrolversuch lehrte nämlich, dass Chinolin bei Wasserbadtemperatur durch Eisenfeile und Schwefelsäure hydriert wird. Unter diesen Umständen würde in der Hydrojodbase also auch der Chinolinrest verändert werden.

Formaldehyd aus Hydrojodcinchoninchlorid.

Ein Teil des auf Thon flüchtig getrockneten Hydrojodcinchoninchlorids wurde in verschlossenem Glasgefässe, das dem Lichte zugänglich war, aufbewahrt. Nach einigen Tagen war die Base unter Erweichen zu gelbbraunem Harze in Zersetzung begriffen, indem sie einen stechenden, auf Lackmus wirkungslosen Geruch von sich gab, der als Formaldehydgeruch erkannt wurde.

Dieser Vorgang erinnert an die Nichinbildung nach Skraups Theorie, die im ersten Teile dieser Arbeit[2]) entwickelt ist. Danach ist die Entstehung von Nichin aus Chinin eine hydrolytische Spaltung. Es wurde deshalb versucht, den freiwilligen Zerfall des Hydrojodcinchoninchlorids durch Einwirkung von Phosphorsäure zu unterstützen und zu beschleunigen.

18 g Hydrojodcinchoninchlorid wurden mit dem gleichen Gewicht krystallisierter Phosphorsäure und dem dreifachen Volum Wasser am absteigenden Kühler unter Ersatz des abdestillierenden Wassers durch Nachtropfenlassen lebhaft gekocht.

Das Destillat reagierte neutral und reduzierte ammoniakalische Silberlösung. — Nach Filtration von wenig Jod wurde das Destillat nach Baumanns[3]) Vorschrift zur Gewinnung des Formaldehyds in

---

1) Koenigs, Ber. 28, 3145.
2) pag. 33.
3) Baumann, Ber. 23, 66, 67.

Form von Trithioformaldehyd mit dem dreifachen Volum concentrierter Salzsäure versetzt und unter Erwärmen mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Sehr langsam begann aus der grossen Flüssigkeitsmenge die Abscheidung feiner, weisser Krystallnadeln. Nach vier Wochen wurde davon filtriert und das Filtrat nun noch mehrere Male mit Benzol ausgeschüttelt. Der direkt und nach Verdunsten des Benzols erhaltene Trithioformaldehyd wurde durch Umkrystallisieren aus heissem Benzol gereinigt und hatte dann den Schmelzpunkt 216—217°. Baumann gibt an 216°. Die Ausbeute betrug 0,2 g; das ist ca. 10% des berechneten Gewichts.

Skraup konnte den bei der Nichinbildung entstehenden Formaldehyd nur durch den Geruch und die Reduktionsfähigkeit des Destillates anzeigen, während Lippmann und Fleissner, wie erwähnt, das Auftreten von Formaldehyd dabei überhaupt bestreiten.

Aus der dunkel gefärbten, phosphorsauren Reaktionsflüssigkeit, die so lange gekocht worden war, bis in einer Probe davon durch Fällung mit Alkali, schnelles Ausäthern, Waschen und Verjagen des Äthers, Glühen des Rückstandes mit Kalk etc. kein Jod mehr gefunden wurde, gelang es mir nicht, eine charakterisierte Verbindung zu fassen, so viel Mühe auch darauf verwendet wurde. — Nach dem Fällen der phosphorsauren Lösung mit Alkali und Ausäthern konnte nur, nachdem der unkrystallisierbare Ätherrückstand den für die Überführung von Cinchoninchlorid in Cinchen[1]) nötigen Operationen unterworfen worden war, ein wenig Cinchen isoliert und durch seinen Schmelzpunkt bestimmt werden.

Durch Kochen einer bereits in Zersetzung befindlichen Portion Hydrojodcinchonin mit Weinsäure wurde kein Vorteil erzielt. — Das Destillat reduzierte ebenfalls ammoniakalische Silberlösung unter Spiegelbildung.

Andere Versuche waren nicht erfolgreicher. —

Cinchoninchlorid gibt mit Phosphorsäure gekocht keinen Formaldehydgeruch.

Hydrojodcinchonidinchlorid.

$C_{19}H_{22}ClJN_2$.

2 g Cinchonidinchlorid wurden in 20 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure (spez. Gewicht 1,96) gelöst. Nach Verlauf einer Stunde

---

1) Comstock und Koenigs, Ber. 17, 1985.

schieden sich glänzende gelbe Nädelchen des Bijodhydrats aus, die einige Tage in der Flüssigkeit belassen wurden. Schmelzpunkt: 153—154°.

Beim Verreiben der Krystalle mit wässerigem Ammon resultiert die Base als weisses, anscheinend amorphes Produkt. Sie wurde nur dargestellt, um zu konstatieren, ob sie dieselbe Neigung zum Zerfall besitzt, wie das Hydrojodcinchoninchlorid.

In der That verharzt sie am Licht und an der Luft gleichfalls, indem sie Formaldehydgeruch verbreitet.

Für den Grund dieser eigentümlichen Reaktion der beiden stereoisomeren Hydrojodbasen fehlt es vor der Hand an jeder Deutung.

Einwirkung von heisser 25 proc. Phosphorsäure auf Hydrojodcinchonin.

1 Gewichtsteil Cinchonin wird in 10 Gewichtsteilen durch Phosphor entfärbter Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,96 aufgelöst. Nach kurzer Zeit scheiden sich gelbe Prismen aus, die aber erst nach drei Tagen aus der im Dunkeln aufzubewahrenden Säure entfernt werden. Die weitere Verarbeitung des Hydrojodcinchoninbijodhydrats zur Base geschieht nach den Angaben von Lippmann und Fleissner, Wiener Monatshefte 12, 661. —

1 Teil Hydrojodcinchonin wird am absteigenden Kühler mit 1 Teil krystallisierter Phosphorsäure und 3 Teilen Wasser unter Nachtropfen zum Ersatz des abdestillierenden Wassers gekocht, bis aller Jodwasserstoff aus der organischen Substanz entfernt ist, wozu 3—5 Stunden erforderlich sind.

Das Destillat reagiert neutral und reduziert ammoniakalische Silberlösung nur schwach. Stark salzsauer gemacht und mit Schwefelwasserstoff gesättigt, scheidet es nur minimale Mengen von Trithioformaldehyd ab.

Wenn die phosphorsaure Lösung des entstandenen Alkaloids, die heiss gelbklar ist, erkaltet, scheidet sich manchmal sein 2-fach jodwasserstoffsaures Salz aus. Durch Verdünnen wird es wieder in Lösung gebracht, und nun giesst man die phosphorsaure Flüssigkeit in verdünnte Sodalösung ein. Meist fällt sofort ein krystallinischer Niederschlag; oft erhält man nur ein gelbweisses Harz, das bald erstarrt. Nun schüttelt man Flüssigkeit und Niederschlag mehrmals mit Äther durch. Der Äther nimmt von dem frisch gefällten Niederschlage ziemlich viel auf, setzt aber einen grossen

Teil nach einigem Stehen wieder ab; einen anderen Teil lässt er beim Trocknen fallen. Beim Einengen der trockenen Ätherlösung erfolgt nochmals eine krystallinische Ausscheidung, welche, wie die vorhergehenden, mit den direkt erhaltenen Krystallen zur Reinigung vereinigt wird. Der beim Verdunsten des Äthers erhaltene ölige Rückstand wird in verdünnter Salzsäure gelöst und heiss mit viel Zinkchloridlösung versetzt. Das entstehende Chlorzinkdoppelsalz schmilzt bei ca. 260°. In wässeriger Lösung wird es durch Natronlauge zerlegt und die befreite Base in Äther aufgenommen, bei dessen Verdunsten sie nunmehr als leicht krystallisierbarer Syrup hinterbleibt. Fest geworden zeigt sie den Schmelzpunkt 126°, ist also β-Isocinchonin[1]). Sein Gewicht beträgt nur etwa 1—2% von dem des angewandten Hydrojodcinchonins.

Das schwer in Äther lösliche Hauptprodukt stellt roh weisse Prismen des Schmelzpunkts 208° dar. Sie werden mit Wasser übergossen und mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig neutralisiert. Die heisse Lösung des neutralen Sulfats der Base wird nach dem Filtrieren von ungelöstem Produkt eingeengt; beim Erkalten scheiden sich dann lange weisse Nadeln ab, welche einigemale aus Wasser umkrystallisiert werden.

Zur Befreiung der Base wird das in kaltem Wasser schwer lösliche neutrale Sulfat in verdünnter Schwefelsäure aufgelöst und in verdünnte Sodalösung gegossen. Die krystallinische Fällung wird aus heissem verdünntem Alkohol oder aus Xylol umkrystallisiert und hat schliesslich den Schmelzpunkt 214—216°.

Ausser diesem Hauptprodukt und β-Isocinchonin konnte aus den vereinigten, eingeengten Sulfatmutterlaugen auf Fällen und Ausäthern, um etwa noch vorhandenes Isocinchonin zu entfernen, ein wenig beträchtlicher Niederschlag vom Schmelzpunkte ca. 230° (bei verschiedenen Darstellungen ungleich) erhalten werden, der wahrscheinlich ein Gemenge vom Hauptprodukt und regeneriertem Cinchonin war.

Das lufttrockene Hauptprodukt erleidet im Vacuum und im Toluolbad keinen wesentlichen Verlust; es ist also krystallwasserfrei.

Bei der Elementaranalyse gaben 0,1964 g Substanz 0,5576 g CO_2 und 0,1363 g H_2O.

---

1) Hesse, Ann. 276, 88.

Gefunden: C 77,44 %; H 7,71 %.

Berechnet für ein dem Nichin entsprechendes Cinchoninderivat $C_{18}H_{22}N_2O$: 76,59 % und 7,80 %.

Berechnet für ein Isomeres des Cinchonins $C_{19}H_{22}N_2O$: 77,55 % und 7,48 %.

Das beim Kochen von Hydrojodcinchonin mit 25proc. Phosphorsäure unter Jodwasserstoffaustritt entstehende Hauptprodukt ist also ein Isomeres des Cinchonins. Es krystallisiert in weiss erscheinenden Prismen und ist so gut wie unlöslich in kaltem Wasser; beim Fällen seiner Salze mittels Soda oder Ammoniak wird ein kleiner Teil der Base gelöst, scheidet sich aber beim Stehen des Filtrats bald wieder aus.

Es ist ferner schwer löslich in kaltem absoluten Alkohol, ziemlich leicht in heissem; beim Erkalten bleibt die Lösung oft lange übersättigt. In Methylalkohol ist es leichter löslich. Frisch gefällt ist es nicht unbeträchtlich löslich in warmem Äther. Von kaltem Xylol wird es wenig gelöst; siedendes Xylol löst aber schon $^1/_9$ seines Gewichts. Leicht löslich ist es schon in kaltem Chloroform. Von Toluol, Benzol und Ligroin wird es nur in geringer Menge aufgenommen.

Von den Salzen der Base ist das schwer in kaltem Wasser lösliche neutrale Sulfat schon angeführt worden. Es stellt lange, feine, weisse Nadeln dar und enthält kein Krystallwasser.

Auch das Bijodhydrat wurde bereits erwähnt. Es krystallisiert in gelben Prismen, die in verdünnter Jodwasserstoffsäure ziemlich schwer löslich sind.

Das salzsaure Chlorplatinat ist ein gelber, in überschüssigem Platinchlorid schwer löslicher, krystallinischer Niederschlag. Dieses Salz schliesst 2 Moleküle Krystallwasser ein.

0,2870 g lufttrockenes Salz verloren im Toluolbad und Vacuum 0,0150 g, so dass ihr Gewicht sich auf 0,2720 g verringerte.

Gefunden: Trockenverlust . . . . . 5,23 %
Platingehalt des getrockneten Salzes . . . . 27,4.

Berechnet: Wassergehalt in $C_{19}H_{22}N_2O.H_2PtCl_6 + 2H_2O$. 4,86 %
Platingehalt von $C_{19}H_{22}N_2O.H_2PtCl_6$ . . . . 27,6.

In absolut alkoholischer Lösung bewirkt die Base starke Rechtsdrehung der Ebene des polarisierten Lichts.

Dieses Isomere des Cinchonins besitzt die grösste Ähnlichkeit mit 2 Isomeren, die auf andere Weise aus Cinchoninabkömmlingen erhalten worden sind, nämlich mit dem Allocinchonin von Lippmann und Fleissner[1]) und dem Apoisocinchonin von Hesse.[2]) Der einzige Unterschied vom Allocinchonin scheint der Krystallwassergehalt des von mir dargestellten Chloroplatinats, die einzige Differenz mit dem Apoisocinchonin der Mangel an Krystallwasser in meinem Sulfat zu sein, wie auch die Verschiedenheit von Allo- uud Apoisocinchonin lediglich auf Krystallwasserdifferenzen gegründet wird. Hiernach darf man wohl der Meinung sein, dass sich bei einem genaueren Vergleiche, der jetzt nicht möglich war, die Identität des hier beschriebenen Isomeren des Cinchonins mit einem der beiden zitierten, wenn nicht gar die Identität aller drei herausstellen würde.

Sulfocinchen.

$C_{19}H_{20}N_2 . SO_3$.

Eine Lösung von 5 g Cinchen in 25 ccm reiner concentrierter Schwefelsäure wird 4—5 Stunden im kochenden Wasserbade erwärmt.

Bei Verarbeitung grösserer Mengen Cinchen empfiehlt es sich, als Gefässe Erlenmeyerkölbchen mit breitem Boden zu benützen, verschlossen durch Korke mit eingesetztem, zu Capillare ausgezogenem Glasrohr, und pro Kölbchen nicht mehr als 4—5 g Cinchen zu nehmen. Während des Erwärmens entweicht etwas schweflige Säure. Nach beendigter Operation wird in Eiswasser gegossen, unter Kühlen mit Natronlauge abgestumpft, mit Soda gefällt und mit Äther durchgeschüttelt. Das Sulfocinchen ist unlöslich in Natriumcarbonat und wird auch vom Äther nur frisch gefällt in kleiner Menge gelöst, die sich sehr bald in Prismen wieder ausscheidet.

10—15 % vom Gewicht des Ausgangsmaterials behält der Äther zurück; 25—35 % beträgt die Ausbeute an rohem, alkali- und ätherunlöslichen Sulfocinchen. Die Hauptmenge des Reaktionsprodukts befindet sich also in der Sodalösung.

---

1) Lippmann und Fleissner, Ber. 26, 7005; Wiener Mon. 14, 371. — Vgl. auch Pum, Wiener Mon. 15, 446.

2) Hesse, Ann. 276, 99.

Das abgesaugte, mit Wasser gewaschene und auf Thon getrocknete Sulfocinchen wird entweder aus heissem Methyl- oder weniger gut aus Äthylalkohol umkrystallisiert, wobei nicht länger, als zur Lösung erforderlich, erwärmt werden darf, oder in warmem Chloroform gelöst, filtriert und durch vorsichtigen Zusatz reinen Äthers gefällt. Man erhält es so in schönen, farblosen, concentrisch gruppierten Nadeln, die sich am Lichte gelb färben. Sie schmelzen nicht, sondern werden beim Erhitzen gelb, darauf allmählich blutrot, bis sie schliesslich verkohlen.

Das Sulfocinchen ist unlöslich in Wasser und Alkalien, löslich in Säuren.

Äther löst es frisch gefällt, wie schon erwähnt. Etwas löslich ist es auch in Essigester. Von seiner Löslichkeit in Chloroform und Alkoholen war schon die Rede.

Das Sulfocinchen krystallisiert wasserfrei.

Für die Analysen wurde es vorher im Toluolbad und Vacuumexsiccator getrocknet.

Analyse von Sulfocinchen:

Schwefelbestimmung nach Carius:

0,1953 g Substanz gaben 0,2211 g $BaSO_4$.

Stickstoffbestimmung:

0,1915 g Substanz lieferten bei 726 mm Bar. und 12 °C. 13,4 ccm = 0,0159 g Stickstoff.

Elementaranalyse im Bleichromatrohr:

0,1967 g Substanz ergaben 0,4657 g CO_2 und 0,1038 g H_2O.

Gefunden	C 64,07;	H 5,86;	N 7,93;	S 8,52 %.
Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2SO_3$:	65,05;	5,62;	7,86;	8,99 %.

Die Ätherlösung setzte, nach dem Einengen freiwilliger Verdunstung überlassen, eine gelbe, harzige Masse ab, die nach dem Entfernen der Mutterlauge in heisser 10proc. Weinsäure gelöst und an kühlem Orte aufbewahrt wurde. Nach einigen Tagen liess sich die Ausscheidung eines Tartrats erzielen, welches von unverändertem Cinchen herrühren konnte. Es wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser und Kochen mit Tierkohle gereinigt und dann durch Ein-

tragen in Sodalösung zerlegt. Die befreite Base war verhältnismässig schwer in Äther löslich, weshalb dieser nur einen Teil davon aufnehmen konnte; der auskrystallisierte Teil wurde einfach abgesaugt und später mit dem Ätherrückstand aus verdünntem Äthylalkohol umkrystallisiert. Die so gewonnene Base war nicht Cinchen, sondern Dihydrocinchen[1]), denn sie zeigte den Schmelzpunkt 142—143°. Cinchen soll bei 123—125°, Dihydrocinchen bei 143—144° schmelzen. Das Pikrat der erhaltenen Base schmilzt ebenso wie das von Dihydrocinchen — nach Erweichen bei 187 — bei 194°. Völlig bestätigt wurde die Identität mit Dihydrocinchen durch die

Elementaranalyse:

0,1972 g der getrockneten, krystallwasserfrei befundenen Base lieferten 0,5910 g CO_2 und 0,1427 g H_2O.

Gefunden: 81,74% C; 8,06% H.

Berechnet für Dihydrocinchen $C_{19}H_{22}N_2$: 82,01% C; 7,91% H.
(Cinchen $C_{19}H_{20}N_2$ verlangt 82,61 ; 7,25).

Das Dihydrocinchen entsteht bei der Überführung von Cinchonin in Cinchen aus dem Cinchotin, welches das gewöhnliche Cinchonin aus der Pflanze her begleitet. Man nimmt an, dass es an Stelle der mutmasslichen Vinylgruppe des Cinchens eine Äthylgruppe trägt. — Da es nun hier unter denselben Verhältnissen, unter denen Cinchen von concentrierter Schwefelsäure verändert wird, unangegriffen bleibt, so ist die nächstliegende Annahme, dass die SO_3-Anlagerung an die Vinylgruppe des Cinchens erfolgt.

Es wurde oben bemerkt, dass die Hauptmenge des Reaktionsproduktes aus Schwefelsäure und Cinchen von der Sodalösung aufgenommen werde. Ich habe Versuche gemacht, diese Verbindung oder Verbindungen zu fassen. Bis jetzt ist aber nach ziemlich umständlichen Operationen erst das Cadmiumchloriddoppelsalz einer Sulfosäure erhalten worden, das sich beim Erhitzen rot färbt wie das Sulfocinchen. Das Salz ist in Wasser ziemlich leicht, schwer löslich in Sprit. Doch konnte es noch nicht rein gewonnen werden. Es scheint ziemlich zersetzlich zu sein.

---

1) Koenigs, Ber. 27, 1504; Koenigs u. Hoerlin, Ber. 27, 2291.

Versuche mit Sulfocinchen.[1])

Einwirkung von Phosphorsäure unter Druck.

Nachdem das Dihydrocinchen unversehrt geblieben war, musste man annehmen, dass im Sulfocinchen die Cinchendoppelbindung noch vorhanden sei und bei der Hydrolyse durch Phosphorsäure demnach Lepidin abgespalten werde. Das geschah auch.

Betreffs der Lepidinisolierung etc. sei auf die analoge[2]) Behandlung des Methyldesoxycinchonidins verwiesen.

Aus 0,5 g Sulfocinchen wurden 0,16 g Lepidinsulfat vom Schmelzpunkt 220° erhalten. Auch das Pikrat wurde hergestellt. Es erweichte bei 206 und schmolz bei 212°.

Das zweite Spaltungsstück in charakterisierter Form zu isolieren, gelang nicht. Die von Barythydrat[3]) alkalische Flüssigkeit, aus welcher durch den Dampfstrom das Lepidin abgetrieben worden war, wurde von wenig, völlig in Salzsäure löslichem Rückstand filtriert, Kohlensäure ins Filtrat geleitet, dieses ward gekocht, filtriert, eingeengt und nach Ausschütteln mit Chloroform zur Trockne verdampft. Es hinterblieb eine unkrystallisierbare, graubraune, glasige, pulverisierbare Masse, die schwefel- und aschehaltig war. Jedenfalls stellt sie das Baryumsalz einer Merochinensulfosäure dar.

Die Sulfogruppe haftet demnach in der „zweiten Hälfte“ des Sulfocinchens und ist ausserordentlich fest gebunden.

Kochen mit conc. Jodwasserstoffsäure vom spezif. Gew. 1,70 trennt den Schwefelsäurerest auch nicht ab.

Einwirkung von Bromwasserstoffsäure

auf Sulfocinchen unter den Bedingungen, die eine Umwandlung von Cinchen in Apocinchen herbeiführen, hatte keinen Erfolg.

Aufspaltung von Sulfocinchen zur Sulfosäure mittels verdünnter Schwefelsäure.

In 1 ccm concentrierter Schwefelsäure verdünnt durch 10 ccm Wasser wird 0,5 g Sulfocinchen im Wasserbade so lange erhitzt, bis

---

1) Theor. Teil pag. 35, 36.
2) pag. 42.
3) Ibid.

eine Probe der Flüssigkeit durch Alkali nicht mehr gefällt wird. Dies ist nach 2—3 Stunden erreicht.

Nun wurde die Schwefelsäure durch Barytwasser, das überschüssige Baryumhydroxyd durch Kohlensäure gefällt, die Lösung gekocht, filtriert, zur Trockne gedampft. Es hinterblieb ein hellgelber, pulverisierbarer Firniss, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unkrystallisierbar: das Baryumsalz der entstandenen Sulfosäure.

Aus seiner ziemlich concentrierten wässerigen Lösung entstand nach Entfernen des Baryums durch geringen Schwefelsäureüberschuss auf Zusatz von Cadmiumchlorid und Salzsäure das sehr langsam auskrystallisierende schneeweisse Chlorcadmiumdoppelsalz der Sulfosäure.

Eine im Ölbade gekochte Lösung von 0,5 g Sulfocinchen, 0,5 g krystallisierter Phosphorsäure und 1,5 ccm Wasser war nach 4 Stunden auch nicht mehr durch Alkalien fällbar.

Aufspaltung des Sulfocinchens in siedendem absoluten Alkohol.

Etwa 20 ccm absoluten Alkohols werden bis zur Lösung von 1 g Sulfocinchen zum Sieden erhitzt und danach noch ca. $^1/_4$ Stunde kochend erhalten. Die Aufspaltung des Sulfocinchens zur Sulfosäure ist beendet, sobald eine Probe der Flüssigkeit nach Verjagen des Alkohols und Aufnahme des Rückstands in Säure durch Alkali nicht mehr fällbar ist. Dann wird in eine Schale filtriert, auf dem Wasserbade etwas eingeengt und während des Erkaltens der Lösung eventuell durch Reiben zur Krystallisation angeregt. Das ausfallende gelbe Krystallmehl wird beim Absaugen mit kaltem Alkohol nachgewaschen und auf Thon getrocknet. Ausbeute 0,8 g.

Vom lufttrockenen Produkt (aus 2 Darstellungen) verloren:

I. 0,3949 g bei 2tägiger Aufbewahrung im evacuierten Exsiccator 0,0176 g;

II. 0,7754 g beim Trocknen im Toluolbad und im Vacuum 0,0567 g.

Gefundener Trockenverlust I. 4,46; II. 5,57 %.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2SO_3 + H_2O$: 4,81 %
„ „ $C_{19}H_{20}N_2SO_3 + {}^1/_2C_2H_5OH$: 6,07.

III. Zur Wiederholung der Bestimmung sollte die Substanz von II von neuem in Alkohol gelöst und auskrystallisiert werden, war aber auch in grossem Alkoholüberschuss nur zum kleinsten Teile in Lösung zu bringen. (In Wasser war die getrocknete Substanz ebenfalls schwer löslich.) Die pulverige Substanz ging bei dieser Behandlung in kompaktere Krystallmasse über und verlor beim Trocknen nachher nur 0,8 % an Gewicht.

Elementaranalyse der **Cinchensulfosäure:**

0,1834 g, im Toluolbad getrocknet, lieferten 0,4310 g CO_2 und 0,0998 g H_2O.

Gefunden	C 64,34 %;	H 6,05 %
Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2SO_3$:	64,05	5,62.

Das nur auf Thon getrocknete Umwandlungsprodukt des Sulfocinchens aus Alkohol löste sich leicht in Wasser und gibt darin auf Lackmus schwach saure Reaktion. Die gelbe wässerige Lösung wird durch Mineralsäuren, Ätzalkali-, Soda- und Ammoniaklösung entfärbt, dagegen nicht durch Essigsäure. Wie das Sulfocinchen wird es vor dem Verkohlen tiefrot.

Aus allen Beobachtungen schien hervorzugehen, dass Gelb die Eigenfarbe der aufgespaltenen Verbindung sei, als zufällig in einer lange verschlossen aufbewahrten wässerigen Lösung und zugleich auch in einer alkoholischen Mutterlauge glasklare Prismen bemerkt wurden. — Für die Trennung der farblosen Säure von der gefärbten Beimengung ist kein sehr einfacher Weg gefunden worden. Da die gelbe Substanz sich schneller in heissem Wasser löst und schneller wieder daraus niederschlägt als die farblose, muss man sich fractionierter Lösung und Krystallisation aus Wasser bedienen.

Die farblose Sulfosäure,[1]) die sich sehr zögernd aus Wasser abscheidet, ist ganz rein im Lichte beständig. Geringe Verunreinigungen verursachen, dass sie sich am Lichte gelblich färbt und auch beim Trocknen auf Thon ein wenig verharzt.

Vor dem Verkohlen macht sie den charakteristischen Farbübergang des Sulfocinchens durch.

Die Sulfosäure gibt in schwach saurer Lösung mit Phosphorwolframsäure einen Niederschlag.

---

1) Theor. Teil pag. 37.

In concentrierter salzsaurer Lösung entsteht durch Cadmiumchlorid ein weisses krystallisiertes Doppelsalz.

Das Baryumsalz der Sulfosäure löst sich leicht in Wasser.

Wässerige Pikrinsäure erzeugt in der wässerigen Lösung der Sulfosäure ein krystallisiertes, aus kugeligen Aggregaten bestehendes Pikrat, das aus heissem Wasser umkrystallisiert bei 197—199° schmilzt, bezw. sich zersetzt. Es ist im Überschuss des Füllungsmittels sehr schwer löslich, ebenso in Alkohol, und schwer löslich im Wasser.

Während Cinchen nur in saurer Lösung gut oxydiert werden kann und dabei Cinchoninsäure, γ-Chinolincarbonsäure liefert, ist eine Oxydation der Sulfosäure auch in alkalischer Lösung angängig. Man versprach sich dabei die Entstehung des γ-Chinolinaldehyds. Die Oxydation geschah in eiskalter Sodalösung durch 3proc. Permanganat. Es wurde aber kein Aldehyd gebildet, dagegen Cinchoninsäure vorgefunden.

Anlagerung schwefliger Säure an Chinabasen.

Lösungen von je 1 g Cinchonin, Cinchen und Merochinen in 15 ccm concentrierter wässeriger Schwefligsäure wurden in Einschmelzröhren, die in Eis gestellt waren, mit Schwefligsäuregas gesättigt. Die zugeschmolzenen Röhren wurden 20 Stunden in ein kochendes Wasserbad gehängt. Beim Öffnen war sehr starker Druck vorhanden.

Cinchonin. Die schwefligsaure Lösung wurde nach Zusatz von Schwefelsäure auf dem Wasserbade eingeengt. Die eine Flüssigkeitshälfte wurde mit Sodalösung gefällt. Der mit Wasser gewaschene und aus Alkohol umkrystallisierte Niederschlag enthielt nach Prüfung mit Natrium und Nitroprussidnatrium nur Spuren von Schwefel. Er schmolz bei ca. 260°, dem Schmelzpunkt von Cinchonin. 60 % der angewandten Cinchoninmenge wurden unverändert zurückerhalten.

Die andere Flüssigkeitshälfte wurde mit Barytwasser gefällt und das Filtrat, nach Entfernen des überschüssigen Barythydrats durch

Kohlensäure, eingeengt, ohne dass eine Abscheidung von Baryumsalz erfolgte. Beim völligen Eindampfen hinterblieb eine schwefel- und aschehaltige, glasige, unkrystallisierbare Masse: jedenfalls das Baryumsalz einer Sulfosäure.

Cinchen. Aus dem Rohrinhalte, einer klaren gelbbraunen Flüssigkeit, ward nach Schwefelsäurezusatz auf dem Wasserbade die nicht addierte schweflige Säure vertrieben.

In einem Falle wurde nun mit Soda gefällt und der Niederschlag mit Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand, der weniger betrug als der Dihydrocinchengehalt der angewandten Cinchenmenge, wurde in heisser 10proc. Weinsäure gelöst und das beim Erkalten ausgeschiedene saure Tartrat durch Soda zersetzt. Die ausgeschiedene Base war Dihydrocinchen, wie durch den Schmelzpunkt konstatiert wurde.

In einem anderen Falle wurde die erkaltete schwefelsaure Lösung mit Barytwasser gefällt und das überschüssige Fällungsmittel durch Kohlensäure niedergeschlagen. Das Filtrat davon muss, auch wenn es klar erscheint, mit Äther ausgeschüttelt werden. Das Barytsalz kann nur durch Eindampfen der wässerigen Lösung, in der es sehr leicht löslich ist, erhalten werden und stellt dann eine gelbe, glasige, pulverisierbare Masse dar, die sich in Alkohol nicht löst. — Die wässerige Lösung des nicht weiter gereinigten Baryumsalzes erzeugt mit Salzsäure und Chlorcadmiumlösung ein krystallisiertes, weisses, nicht schwer lösliches Doppelsalz, das aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert werden kann. Es erfährt beim Erhitzen auf dem Platinblech nicht den Farbwechsel, wie die vom Sulfocinchen derivierenden Cadmiumchloriddoppelsalze. — Ausserdem konnte nur noch ein unschwer lösliches Chloroplatinat aus salzsaurer, und aus der wässerigen Baryumsalzlösung durch Quecksilberchlorid ein im Überschuss des Fällungsmittels schwer lösliches Quecksilbersalz erhalten werden.

Durch quantitative Ausfällung des Baryums wurde die wässerige Lösung der freien Säure, $C_{19}H_{21}N_2SO_3H$ (?), hergestellt. Es glückte nicht, sie anders zu isolieren, als durch Eindicken der Lösung zu einem zähen Syrup, der, mit Essigester verrieben, fest wurde, oder durch so scharfes Eindampfen, dass eine glasige, pulverisierbare Masse entstand. Alle Krystallisationsversuche scheiterten.

Kaliumpermanganatlösung entfärbt die wässerige Säurelösung fast momentan.

Für die Analysen wurde die pulverige Säure, wie sie durch Eindampfen und Zerdrücken gewonnen war, mit Methylalkohol aufgenommen, filtriert, zur Trockne gedampft, pulverisiert und unter Essigester einige Zeit stehen gelassen, abgesaugt und auf Thon getrocknet.

0,9342 g der lufttrockenen Substanz verloren im Toluolbad und Vacuum 0,0735 g.

Gefundener Verlust: 7,86 %.
Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2SO_3H_2 + CH_3OH$: 8,2 %.

Schwefelbestimmungen durch Alkalischmelze:

I. 0,2020 g Substanz lieferten 0,1246 g $BaSO_4$;
II. 0,2135 g derselben Darstellung 0,1453 g $BaSO_4$.

Gefunden: I. 8,26 %; II. 9,34 % S.
Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2SO_3H$: 8,94 %.
„ „ $C_{19}H_{22}N_2(SO_3H)_2$: 14,54 %.

Elementaranalysen: Substanz von derselben Darstellung wie für Schwefel:

I. 0,2257 g, im Toluolbad getrocknet, gaben 0,4907 g CO_2, 0,1240 g H_2O.
II. 0,1949 g, bei 110—125° getrocknet, gaben 0,4239 g CO_2, 0,1063 g H_2O.

Gefunden: I. 59,3 % C, 6,11 % H; II. 59,3 % C, 6,05 % H.
Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2SO_3H$: 63,7 % C, 6,15 % H.
„ „ $C_{19}H_{22}N_2(SO_3H)_2$: 51,8 % C, 5,45 % H.

Während das Resultat der Schwefelbestimmungen auf das Vorhandensein von nur 1 Sulfogruppe pro Molekül Cinchen deutet, müsste man nach der Elementaranalyse schliessen, dass ein Gemenge zweier Additionsprodukte vorläge. Die verhältnismässig geringe Menge von Dihydrocinchen, die zurückgewonnen werden konnte, spricht auch dafür, dass zum Teil ein zweites Molekül Schwefligsäure angelagert ist; vielleicht an die „Cinchendoppelbindung“. Hier nähere Aufklärung zu bringen, muss späteren Untersuchungen vorbehalten werden.

Merochinen. Aus der nach dem Erhitzen im Rohr noch völlig farblosen Flüssigkeit wird auf Schwefelsäurezusatz die schweflige Säure weggekocht, dann die Schwefelsäure durch Barytwasser, dessen Über-

schuss durch Kohlensäure niedergeschlagen und die Lösung nunmehr zur Trockne gedampft. Es wurde 1 g gelblichweisses, etwas harziges Baryumsalz gewonnen. Dasselbe wurde 5mal mit viel Methylalkohol ausgekocht, um unverändertes Merochinen und beigemengtes Cincholoipon auszuziehen. Darauf wurde es abgesaugt, mit Methylalkohol und Essigester nachgewaschen und schnell sorgfältig auf Thon getrocknet. So wurden 0,2 g baryumhaltiges, gelblichweisses Pulver erhalten.

Kaliumpermanganat entfärbt die Barytsalzlösung fast augenblicklich.

Elementaranalyse des im Toluolbad bis zur Konstanz getrockneten Baryumsalzes:

0,1741 g Salz gaben 0,1844 g CO_2 und 0,0682 g H_2O.

Gefunden	C	28,89 %;	H	4,42 %
Berechnet für $\left(C_8H_{14}NH\begin{matrix}COOH\\SO_3\end{matrix}\right)_2Ba$.	C	33,91;	H	5,02,
Berechnet für $C_8H_{14}NH\begin{matrix}COO\\SO_3\end{matrix}Ba$ . . .	C	27,98;	H	3,9.

Auch hier wurde also leider kein bestimmtes Resultat erreicht. Man hätte eine Zusammensetzung nach der Formel mit den höheren Werten für Kohlenstoff und Wasserstoff erwarten sollen. Ob dagegen vielleicht eine Zusammensetzung nach der zweiten Formel vorliegt, lässt sich nicht behaupten, trotzdem die Annäherung der gefundenen Zahlen nicht zu verkennen ist. Für die zweite Formel ist angenommen worden, dass auch nur ein Molekül schweflige Säure addiert, dagegen sowohl deren Hydroxylwasserstoff, als auch der des Merochinencarboxyls durch Baryum ersetzt sei. Während infolge seiner stark basischen Eigenschaften das Merochinen nur Ester, keine Salze liefert, könnten ja durch den Eintritt der Sulfogruppe die sauren Eigenschaften des Carboxyls wieder gekräftigt worden sein.

Concentrierte wässerige Schwefligsäure addiert an die gelösten Alkaloide auch schon bei gewöhnlicher Temperatur, jedoch nur bei sehr langer Dauer der Einwirkung und auch dann nur an einen Bruchteil der Alkaloidmenge.

Es wurde das an Cinchonin, Cinchen und Chinin konstatiert.

Je 2 g Base wurden in 30 ccm frischer wässriger Schwefligsäure aufgelöst, die Flüssigkeit dann bei 0° mit Schwefligsäuregas gesättigt und in Glasgefässen gut verschlossen.

Es genügt, von der Chininlösung zu berichten. Während die anderen Lösungen äusserlich unverändert blieben, schied sich nach acht Tagen aus der Chininlösung eine kleine Menge gut ausgebildeter Krystalle ab. Als sie sich nach 14 Tagen kaum noch vermehrt hatten, wurden sie von der noch sehr stark schwefligsäurehaltigen Flüssigkeit durch Absaugen getrennt. Aus dem Filtrat wurde durch Sodafällung der grösste Teil des Chinins unverändert wieder gewonnen und in Äther aufgenommen. Ein kleiner Teil aber hatte Säure addiert, denn die Sodalösung verkohlte stark beim Erhitzen einer Probe auf Platinblech. Und ferner erwiesen sich die mit kaltem Wasser, worin sie schwer löslich, ausgewaschenen Krystalle ebenfalls völlig sodalöslich. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Krystalle von einem das Chinin begleitenden Alkaloide herzuleiten sind.

Ein Versuch, die Krystalle durch energischere Einwirkung schwefliger Säure bei 100° unter Druck, wie schon beschrieben, in grösserer Ausbeute zu erlangen, war erfolglos, indem dadurch überhaupt keine Ausscheidung erzielt wurde.

Jedenfalls regt die Beobachtung dieses sehr gut krystallisierten Schwefligsäureadditionsproduktes zu neuen Versuchen an.